

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 434

IMMUNOLOGIE DU PEMPHIGUS
Intérêt diagnostique et pronostique

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 7 Octobre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Maryse FRIONNET

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 31 Décembre 1947

à HEUILLEY-COTTON (Haute-Marne)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 434

IMMUNOLOGIE DU PEMPHIGUS
Intérêt diagnostique et pronostique

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 7 Octobre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Maryse FRIONNET

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 31 Décembre 1947

à HEUILLEY-COTTON (Haute-Marne)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1967 - N° 434

IMMUNOLOGIE DU PEMPHIGUS
Intérêt diagnostique et pronostique



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 7 Octobre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MAYSA FRIONNET

née le 31 Décembre 1947

à MEUILLEY-COTTON (Haute-Marne)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDICINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur
Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

PSYCHOLOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur : Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

OBSERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Assesseurs : Monsieur le Professeur D. COLOMB
Monsieur le Professeur G. MOULIN
Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

A MES PARENTS,

Ce travail leur est dédié.

A JEAN,

A FREDDY

A TOUTE MA FAMILLE,

et A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY,

Monsieur le Professeur D. COLOMB,

Monsieur le Professeur G. MOULIN,

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT.

Nous remercions,

Monsieur le Professeur DUVERNE,

Monsieur le Professeur COLOMB,

Monsieur le Professeur MOULIN,

Monsieur le Docteur ROLLIER,

Monsieur le Professeur THIVOLET,

qui ont bien voulu nous laisser accès à leurs dossiers.

et Messieurs les professeurs et docteurs

ARON - BRUNETIERE,

BAZEX,

CANTALA,

DELAUNAY,

GRIHON,

GRÜPPER,

LE COULANT,

TEXIER,

qui, par leurs renseignements, ont permis l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

L'immunologie peut-elle être considérée comme le troisième critère de définition du pemphigus à côté de la clinique : dermatose bulleuse, et de l'histologie : la bulle acantholytique de Civatte ?

C'est avec un matériel important et un recul maintenant supérieur à dix ans que nous tentons une appréciation critique des données immunologiques que l'on doit à BEUTNER.

Par une confrontation permanente entre nos résultats personnels et les données de la littérature, nous essaierons d'apprécier la valeur diagnostique des anticorps antisubstance intercellulaire :

- sensibilité
- spécificité
- valeur pronostique.

- C H A P I T R E I -

R A P P E L

Le pemphigus, dermatose bulleuse acquise affectant essentiellement l'adulte, conserve un pronostic réservé (157 - 208 - 210 - 218) malgré l'apport des traitements corticoïdes et immuno-suppresseurs.

Les quatre formes cliniques - pemphigus vulgaire, végétant, seborrhéique et foliacé - différentes par bien des aspects sont réunies par un même critère histologique : la bulle intramalpighienne avec acantholyse (62).

Récemment un aspect histologique particulier, auquel semble correspondre une forme clinique peu sévère, a été décrit au cours du pemphigus : c'est la spongiose à éosinophiles (89 - 173).

La place nosologique de cette anomalie reste mal définie : cinquième forme clinique du pemphigus ou aspect histologique fréquent au cours du pemphigus ?

On a longtemps pensé que le point de départ de la ségrégation cellulaire au cours du pemphigus était une atteinte du système tonofibrilles-desmosomes (262). En fait, les dernières études ont montré que l'altération de la substance intercellulaire est le *primum movens* de l'acantholyse (111).

C'est la publication princeps de BEUTNER (23) qui a ouvert l'ère de l'immunologie dans le pemphigus :

- il existe dans huit des sérums des treize malades atteints de pemphigus des anticorps circulants qui se fixent à la surface des cellules des épithéliums malpighiens.

Les contrôles effectués sur 88 sérums provenant de malades atteints d'autres

dermatoses, bulleuses ou non, sont constamment négatifs.

- la mise en présence d'une biopsie cutanée prélevée en peau périlésionnelle et de sérum antigammaglobulines humaines révèle, par la technique d'immuno-fluorescence directe, l'existence de gamma globulines fixées in vivo.

Rapidement cet auteur démontre qu'il s'agit bien d'auto anticorps (24).

En quelques années, on met l'accent sur le critère diagnostique fondamental qu'est la découverte d'anticorps antisubstance intercellulaire (AC-ICS) dans le pemphigus : sensibilité et spécificité du sérodiagnostic, parallélisme immuno-clinique.

On inclut alors le pemphigus dans les maladies auto-immunes et on fournit des modèles expérimentaux : c'est à MICHEL (175-176) que l'on doit la reproduction du phénomène d'acantholyse in vitro.

Cependant, la pathogénie de ce dérèglement immunologique reste encore obscure.

- CHAPITRE II -

MATERIEL ET METHODES

I - MATERIEL

Notre base de travail est représentée par les résultats des études en immunofluorescence des sérums de malades atteints de pemphigus, examens réalisés au laboratoire de recherche dermatologique et d'immunopathologie.

L'activité du laboratoire représente de 1966 à 1976, 5200 sérums environ. 283 de ces sérums, provenant de malades différents, sont parvenus avec le diagnostic de pemphigus.

Ces sérums ont des origines diverses: les uns récoltés sur des malades suivis dans les différents services dermatologiques de Lyon et Saint-Etienne, les autres adressés par de nombreux centres hospitaliers français ou étrangers.

Dans ces derniers cas, la plupart des sérums ne sont pas accompagnés d'un fragment cutané permettant une étude en immunofluorescence directe et les renseignements cliniques, histologiques, évolutifs manquent parfois.

Il nous a donc paru important de compléter les résultats obtenus à partir de ces sérums par une étude des 120 observations de pemphigus auxquelles nous avons pu avoir accès:

- 48 observations proviennent de malades hospitalisés dans les services de dermatologie de :

- o l'hôpital Bellevue (Professeur DUVERNE +) Saint-Etienne
- o l'Hôtel Dieu (Professeur COLOMB) Lyon

* l'Antiquaille (Professeur MOULIN) Lyon

* clinique dermatologique (Professeur THIVOLET).

- 72 observations sont issues du service de dermatologie de l'hôpital Averroès de Casablanca (Docteur ROLLIER).

II - METHODES

A - La technique d'immunofluorescence indirecte recherche les anticorps circulants : c'est le sérodiagnostic.

1/ - Principe

Les anticorps antisubstance intercellulaire (AC-ICS) contenus dans le sérum de malades atteints de pemphigus, se fixent électivement à la périphérie des épithéliums pavimenteux stratifiés, kératinisés ou non.

On met donc en présence le sérum du malade avec une coupe tissulaire (substrat). Puis on révèle la fixation des anticorps sur les cellules en faisant réagir un antisérum anti immunoglobulines humaines marqué par de l'isothiocyanate de fluoresceine qui, éclairé en lumière ultraviolette, émet une lumière vert-jaune.

2/ - Réalisation

a) Prélèvements

- 20 cc de sang sont prélevés sur tube sec. Le sérum recueilli est conservé au congélateur à - 25° C.

- L'antigène utilisé est de la lèvre de lapin congelée dans l'azote liquide et coupée au microtome à congélation. L'épaisseur des coupes est de 4 µ. Elles sont déposées sur lame porte-objet.

b) Réaction proprement dite

- Temps de contact sérum-antigène : 30 minutes en chambre humide et obscurité, à la température du laboratoire. Pour le dépistage systématique, on utilise deux dilutions de base : 1/50e et 1/100e. Si le sérum s'avère positif, on dilue ultérieurement au 1/200e, 1/400e ..., 1/12800e, plafond que nous nous

sommes fixé.

- Lavage sur lame et en bac avec un tampon phosphate pH 7,2, pendant 30 minutes.

- Temps de contact du conjugué antiglobulines totales de l'Institut Pasteur, dilué au 1/100e, pendant 30 minutes.

Caractéristiques du conjugué :

- . Fluorochrome : 0,110 mg/ml
- . Protéines : 8,8 mg/ml
- . Rapport molaire : F/P : 5,6
- . Anticorps : 3 mg/ml
- . Rapport A/P : 0,34.

- Lavage, identique au premier, mais le temps peut être augmenté jusqu'à une heure, une heure trente (la qualité de la réaction est meilleure).

- Montage à la glycérine tamponnée pH = 7,2

- Lecture au microscope à ultra-violets.

Caractéristiques du microscope :

- . Source de lumière : lampe au xénon 75 watts
- . Filtre d'atténuation de la lumière rouge : BG 38
- . Filtre d'excitation BG 12
- . Filtre d'arrêt K 510.

Chaque série de réactions comporte deux témoins négatifs et un témoin positif vis à vis de la substance intercellulaire au 1/50e.

3/ - Remarques

a) Le substrat choisi pour la réaction d'immunofluorescence indirecte semble jouer un rôle important dans la positivité du sérodiagnostic et dans son titre.

- à propos de 17 sérums, KATZ (147) démontre que la peau humaine est plus sensible que la muqueuse oesophagienne de lapin : deux sérums de pemphigus, négatifs avec de l'oesophage de lapin, deviennent positifs (au 1/20e et au 1/10e) avec de l'épiderme humain.

- d'autres auteurs trouvent, en utilisant de l'oesophage de lapin (68) ou de singe (9 - 58), des taux d'anticorps plus élevés que sur l'épiderme humain. Celui-ci ne serait pas un bon substrat pour la mise en évidence des anticorps (36).

Au total, en cas de sérodiagnostic négatif et lorsque persiste un doute, il faut reprendre l'examen avec un substrat différent.

b) Les sérums doivent être testés à plusieurs dilutions puisque, à des dilutions faibles, il peut y avoir des faux négatifs :

- par phénomène de prozone (55)

- par phénomène d'interférence (29 - 55). Ceci se produit quand, dans le sérum à tester, existent plusieurs anticorps antitissus qui entrent en compétition vis à vis du conjugué fluorescent.

c) Il peut y avoir des faux positifs dus à des taux élevés d'anticorps de groupes sanguins A et B. Après absorption par les antigènes A et B, ils disparaissent tandis que persiste la fluorescence due aux anticorps antisubstance intercellulaire (9 - 10 - 106 - 185 - 240).

d) Certains auteurs (42 - 250 - 268) ont pu utiliser, non l'immunofluorescence, mais le marquage par la peroxydase. Cette technique présente plusieurs avantages : elle ne nécessite pas de microscope à ultra-violets ; elle résout le problème de la fluorescence non spécifique du cytoplasme et de la conservation limitée des résultats de la technique d'immunofluorescence.

Les résultats obtenus par ces deux méthodes sont sensiblement identiques.

B - L'immunofluorescence directe

1/ - Principe

Elle a pour but de visualiser la fixation des anticorps ant substance intercellulaire sur la peau lésée par contact avec un conjugué antiglobulines humaines fluorescent : la fixation des anticorps se traduit alors au microscope par un marquage périphérique des cellules de Malpighi.

2/ - Réalisation

a) Prélèvements

La biopsie de peau, au punch ou au bistouri, porte sur une lésion bulleuse récente et inclut le tissu périlésionnel.

Le plus couramment, les fragments sont congelés dans l'azote liquide.

Les coupes, faites au microtome à congélation, à température $- 22^{\circ} \text{C}$, sont d'épaisseur 4μ . Elles sont déposées sur lame port-objet.

b) Réaction proprement dite

- Lavage des coupes dans un tampon phosphate pH : 7,2.

- Contact pendant trente minutes en chambre humide, obscurité et température ambiante avec les différents antisérums marqués à la fluoresceine utilise actuellement les conjugués monospécifiques de lapin fournis par les laboratoires Hoechst (Behring) anti IgG, anti IgM, anti IgA, anti C3 - C3C et anti Fg, dilués au 1/30e.

Caractéristiques des conjugués :

- . Protéines : $10 \pm 3 \text{ mg/ml}$
- . Rapport F/P : environ $2,5 \pm 1,5$
- . Quantité d'Ac spécifiques : $10 \pm 5 \%$ de la concentration en gamma globulines.

- Lavage sur lame avec PBS 7,2, puis en bacs pendant trente minutes (ce lavage peut durer une heure et plus).

- Montage à la glycérine tamponnée pH = 7,2.

- Lecture au microscope à ultraviolets.

3/ - Remarques

Les biopsies peuvent être réalisées sur lésions cutanées et muqueuses.

Dans notre étude, il n'a pas été pratiqué d'immunofluorescence sur produit de raclage de bulle par la méthode de Tzanck (77 - 229).

Nous n'avons pas l'expérience de biopsie en peau saine chez des malades n'ayant qu'une atteinte muqueuse.

- CHAPITRE III -

SENSIBILITE DU SERODIAGNOSTIC

A - LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Les anticorps anti ICS peuvent être mis en évidence dans la plupart des sérums de pemphigus en activité.

- Le premier rapport de BEUTNER (23) en 1964 fait état de huit sérodiagnostics positifs sur treize pemphigus - soit 62 % - (deux des cas n'ayant pas d'anticorps sont cliniquement et histologiquement douteux).

- En 1969 ANDRE (11) : 82,3 % sur 57 cas
- En 1970 BEUTNER (31) : 88 % sur 276 cas
- en 1970 THIVOLET (248) : 85 % sur 66 cas
- En 1973 JABLONSKA (126) : 95 % (sur un nombre non précisé de cas)
- en 1973 TROTTER (254) : 78 % sur 27 cas
- en 1977 WOOD (270) : 95 % (nombre de cas inconnu).

B - RESULTATS PERSONNELS

Sur les 283 sérums de malades différents, adressés avec le diagnostic de pemphigus, la recherche d'AC-ICS, pratiquée à un moment quelconque de l'évolution, a été positive 223 fois, c'est-à-dire dans 79 % des cas.

Or, parmi ces 283 sérums, 42 n'étaient accompagnés d'aucun renseignement complémentaire et pouvaient correspondre :

- soit à des pemphigus véritables (d'ailleurs 23 fois on trouve des AC-ICS) ;
- soit à des diagnostics douteux.

Si nous faisons abstraction de ces cas incertains, pour ne considérer que les 241 diagnostics de pemphigus répondant aux critères cliniques et histologiques, les résultats sont un peu modifiés : le sérodiagnostic est positif 200 fois, soit dans 83 % des cas.

Enfin, pour être plus précis, si on ne tient compte que des résultats avant tout traitement, les anticorps antistance intercellulaire sont présents dans 101 sérums sur 120, c'est-à-dire dans 84 % des cas.

Le tableau I résume la sensibilité du sérodiagnostic au cours des différentes formes cliniques.

Formes cliniques	Positivité du sérodiagnostic	
	à un moment quelconque de l'évolution	avant tout traitement
Pemphigus vulgaires 127 cas : (53 %)	107 fois : 84 %	Sur 64 cas : 80 %
Pemphigus végétants 14 cas : (6 %)	8 fois : 57 %	Sur 4 cas : 80 %
Pemphigus séborrhéiques 56 cas : (23 %)	43 fois : 77 %	Sur 21 cas : 81 %
Pemphigus foliacés 44 cas : (18 %)	42 fois : 95 %	Sur 30 cas : 97 %
<u>241 cas</u>	<u>200 fois : 83 %</u>	<u>Sur 120 cas : 84 %</u>

Tableau I : Sensibilité du sérodiagnostic du Pemphigus.

Ce tableau ne fait pas état du pemphigus avec spongiose à éosinophiles en tant que cinquième forme clinique du pemphigus :

- pourtant ce diagnostic est porté six fois. La spongiose à éosinophiles accompagne une bulle avec acantholyse qui est située trois fois en position superficielle et trois fois en position profonde dans l'épiderme.

Dans tous les cas, le sérodiagnostic a toujours été positif à un moment quelconque de l'évolution de l'affection.

- en outre, trois observations mentionnent cette particularité histologique comme un fait transitoire au cours de deux pemphigus vulgaires et d'un pemphigus séborrhéïque.

Nous avons donc arbitrairement classé ces six observations dans les catégories auxquelles elles semblent s'apparenter au point de vue histologique.

De cette étude, il ressort que la sensibilité du sérodiagnostic est élevée au cours de toutes les formes cliniques de pemphigus et est comparable aux taux de positivité relevés dans les différentes statistiques.

- CHAPITRE IV -

SPECIFICITE DU SERODIAGNOSTIC

I - LES DONNEES DE LA LITTERATURE

A - Des anticorps, se localisant aux espaces intercellulaires de l'épiderme, ont été trouvés en dehors du pemphigus dans des affections non évocatrices de ce diagnostic.

1/ - Au décours de brûlures, ces anticorps peuvent apparaître lors de la deuxième semaine (2 - 11 - 32 - 38 - 202 - 247 - 248 - 249 - 253).

Leur taux reste bas et n'est pas en relation avec l'étendue ou le degré de la brûlure.

Ils disparaissent en quelques semaines et ne s'accompagnent pas d'anticorps fixés. Leur fréquence de survenue est pour ABLIN (2) de 13 %, pour QUISMORIO (202) de 52 %, pour THIVOLET (249) de 20 %, pour BEUTNER de l'ordre de 20 à 30 % (38). Leur apparition s'accompagne souvent d'autres désordres immunologiques : anticorps anti membrane basale, anticorps antinucléaires.

2/ - De façon concomitante, des anticorps se localisant aux espaces intercellulaires ont été démontrés au cours du syndrome de Lyell (11 - 84 - 246 - 248 - 249). Une publication fait état de leur apparition au cours d'éruptions morbilliformes mises sur le compte de la Penicilline (91), fait qui n'a jamais été confirmé depuis.

Là encore, ces anticorps sont présents de façon transitoire et à des titres faibles.

3/ - Enfin, ces anticorps peuvent être trouvés chez des malades atteints de myasthénie

- ANDRE (11) 5 fois sur 39 myasthénies
- WITTINGHAM (264) 2 fois sur 29.

4/ - Ces anticorps ont été qualifiés de "pemphigus-like". Leur présence serait le reflet d'une modification passagère des propriétés antigéniques de la peau, due au délabrement cutané en ce qui concerne brûlures et syndrome de Lyell.

Ces constatations, si elles posent un problème pathogénique, sont de peu d'importance pratique : le diagnostic hésite rarement entre syndrome de Lyell et pemphigus et jamais entre brûlure ou myasthénie et pemphigus.

B - Puis on a décrit des affections bulleuses cliniquement et histologiquement compatibles avec le diagnostic de pemphigus avec présence d'anticorps antisubstance intercellulaire, à l'origine desquelles il existe un facteur déclenchant.

Lorsque disparaît la cause, la dermatose peut guérir et le sérodiagnostic se négative ; mais elle peut aussi évoluer alors pour son propre compte, posant le problème du pemphigus induit.

1/ - CHORZELSKI (57) incrimine une brûlure comme facteur déclenchant d'un pemphigus authentique, qui se développe à partir d'elle. Depuis, d'autres observations de ce type ont été rapportées (58 - 161).

2/ - Des facteurs iatrogènes sont également mentionnés dans la littérature : apparition d'affections bulleuses à type de pemphigus après traitement par :

- D-Pénicillamine (21 - 22 - 50 - 76 - 79 - 86 - 92 - 114 - 115 - 177 - 243)
- Practolol* (8)
- Rifampicine* (95)
- Irgapyrine* (51 - 222).

3/ - La nature des anticorps induits par les facteurs déclenchants n'est pas claire :

- anticorps "pemphigus-like" ?
- ou véritables anticorps du pemphigus dont la production deviendrait autonome sur terrain prédisposé ?

C - Plus récemment des anticorps antisubstance intercellulaire ont été mis en évidence dans des dermatoses bulleuses de diagnostic incertain au cours desquelles le pemphigus peut se discuter :

1/ - CHORZELSKI (59) rapporte trois cas d'affections ayant à la fois les caractères cliniques et histologiques du pemphigus et de la pemphigoïde bulleuse, où coexistent des anticorps antisubstance intercellulaire et antimembrane basale.

2/ - CRAM (75) décrit des AC-ICS circulants dans deux maladies de LORTAT-JACOB.

3/ - IKAI (119) note à plusieurs reprises un sérodiagnostic positif au cours d'une dermatite herpétiforme, typique en immunofluorescence directe, (dépôt d'IgA au niveau de la membrane basale), qui va bien réagir aux sulfones.

- La nature des anticorps trouvés est controversée :
 - . anticorps "pemphigus-like" en réaction à une agression tissulaire due au processus bulleux (119) ;
 - . ou véritables anticorps du pemphigus au cours d'affections ayant des déterminants immunologiques communs (59), d'où le terme de "mixed bullous disease". (16).

II - RESULTATS PERSONNELS

Sur les 5200 sérums techniques au laboratoire, et sans tenir compte du diagnostic d'envoi, il a été recherché des anticorps antisubstance intercellulaire.

Cette recherche s'est révélée positive 244 fois, c'est-à-dire :

- sur 223 sérums de malades atteints à coup sûr de pemphigus confirmés ;
- et sur 21 sérums de patients suspects d'autre affection lors de l'envoi du prélèvement.

Sur ce lot de 21 sérums pour lesquels il existe une divergence entre diagnostic clinique d'envoi et présence d'AC-ICS:

A - Treize ne remettent pas en cause la spécificité du sérوديagnostic puisqu'il s'agit d'affections au cours desquelles on peut trouver classiquement des anticorps antistances intercellulaires.

On relève en effet :

1/ - Huit brûlés

La brûlure, de degré et de surface variables (20 à 50 % de l'aire corporelle), précède de quinze à vingt jours l'apparition des anticorps qui disparaissent au plus tard en trois mois.

Leur taux est compris entre 1/10e et 1/200e. Une seule fois, on note la coexistence d'anticorps antimembrane basale à 1/200e, transitoires. La survenue ultérieure d'un véritable pemphigus n'est pas signalée.

2/ - Quatre syndromes de Lyell

L'apparition des anticorps est là, plus précoce, puisque notée dès le troisième jour.

Leur disparition se fait en cinq mois au plus.

Les titres sont bas, de 1/10e à 1/100e.

3/ - Une maladie de Wilson, traitée par D-Penicillamine d'indication impérative, observation du professeur DEGOS (79).

Les anticorps sont trouvés au 1/50e. Chez ce malade, toute tentative d'arrêt de la D-Penicillamine est suivie d'une amélioration rapide des lésions cutanées qui récidivent à la reprise du médicament. La corticothérapie jauge ce pemphigus induit.

B - Dans cinq cas, les AC-ICS sont trouvés à un taux faible (1/10e) considéré habituellement par la plupart des auteurs comme douteux (34).

Dans deux des cas, les contrôles sérologiques ont pu être réalisés et ont été négatifs.

Après enquête, les diagnostics d'envoi sont maintenus.

Il s'agit de :

- 2 pemphigoïdes bulleuses
- 1 lichen bulleux
- 1 porphyrie cutanée tardive
- 1 herpès gestassionis

C - Restent trois cas où la spécificité du sérodiagnostic peut être remise en cause :

1/ - Deux fois, nous n'avons pas pu avoir de renseignements complémentaires et c'est avec réserve qu'il faut considérer le diagnostic initial d'envoi du sérum :

a) 1er cas "pancytopénie à moelle riche chez un homme de 60 ans" - AC-ICS : 1/50e ;

b) 2ème cas "pemphigoïde bulleuse : éruption érythémato-squameuse puis bulleuse du cuir chevelu et du tronc, traitée par Solumédrol*" - AC-ICS : 1/1600e ; pas d'anticorps antimembrane basale.

2/ - Une fois, le diagnostic de pemphigoïde bulleuse est certain et est maintenu. Les AC-ICS sont présents au titre de 1/100e mais il n'existe pas d'anticorps antimembrane basale.

On ne possède aucun recul quant à cette observation car la malade est perdue de vue dès que le diagnostic est porté.

De cette étude, il ressort que la spécificité du sérodiagnostic est élevée.

La découverte d'anticorps antisubstance intercellulaire, en dehors

du pemphigus, et à un taux significatif, ne pose de réel problème, dans notre étude, que dans un seul cas sur 5200 résultats, au cours d'une pemphigoïde bulleuse.

- CHAPITRE V -

SÉRODIAGNOSTIC ET FORMES CLINIQUES

I - LES DONNEES DE LA LITTERATURE

A - Tous les auteurs s'accordent à affirmer que le titre des AC-ICS est fonction de la gravité de l'affection au moment où la réaction est pratiquée, quelle que soit la forme clinique du pemphigus (11 - 31 - 58 - 121 - 135 - 192 - 214 - 248).

B - Une mention particulière est pourtant apportée au pemphigus foliacé brésilien (26 - 27 - 131).

Les taux obtenus y sont significativement plus élevés (8 à 16 fois) (26) que dans le pemphigus vulgaire de même sévérité.

Il existerait même, au cours de cette forme endémique de pemphigus, des anticorps particuliers (49), à moins qu'il ne s'agisse des mêmes anticorps à localisation différente dans l'épiderme (198).

II - RESULTATS PERSONNELS

A - Dans 116 de nos observations, nous avons rapporté le titre des anticorps à la gravité de l'affection.

Les signes cliniques sont appréciés selon le barème suivant :

- 0 = pas de lésion
 + = lésions minimales
 ++ = lésions d'intensité moyenne
 +++ = lésions généralisées.

Ils sont comparés aux taux des AC-ICS obtenus sur les sérums prélevés le même jour.

Les résultats sont réunis dans le tableau suivant :

Signes cliniques	Total 116	Titre des AC ICS			
		0 - 1/10	1/50 - 1/100	1/200-1/400	1/800 et plus
0	8	5	1	1	1
+	25	10	11	1	3
++	32	9	6	13	4
+++	51	2	6	8	35

Tableau II : Etude comparative de l'intensité des signes cliniques et du titre des anticorps anti ICS au cours du pemphigus

Ce tableau confirme donc l'opinion que le titre des anticorps est fonction de la gravité du pemphigus au moment où la réaction est pratiquée.

B - En outre, nous avons cherché s'il existait une corrélation entre les différentes formes cliniques de l'affection et le taux d'anticorps.

Pour cela, nous avons relevé dans nos observations, les taux d'anticorps dans chacune des formes cliniques avant tout traitement.

Formes cliniques	Taux moyens des AC-ICS avant traitement
Pemphigus vulgaire	1/500
Pemphigus végétant	1/2240
Pemphigus séborrhéique	1/575
Pemphigus foliacé	1/5130

Tableau III : Etude comparative du titre des AC-ICS et de la forme clinique de pemphigus.

Enfin sur les six cas de pemphigus avec spongiose à éosinophiles on note que trois fois le sérodiagnostic est d'abord négatif mais que rapidement les anticorps circulants apparaissent (toujours sans traitement). Leur taux moyen est alors de 1/400e.

Il paraît donc impossible de dire au seul vu d'un titre moyen d'anticorps, si on est en présence d'un pemphigus vulgaire ou d'un pemphigus séborrhéique, formes cliniques les plus fréquentes de l'affection en Europe.

Par contre, l'attention est attirée par le titre très élevé des anticorps antisubstance intercellulaire dans le pemphigus foliacé.

Or, notre étude comporte 44 pemphigus foliacés dont deux seulement sont des pemphigus foliacés brésiliens. Les 42 autres cas sont donc des formes non endémiques de la maladie. Ils proviennent pour la plupart de l'hôpital Averroès de Casablanca, mais sont issus de l'ensemble du Maroc. Il est donc intéressant d'étudier ce groupe homogène de pemphigus foliacés non endémiques et de comparer son comportement, d'une part aux autres formes cliniques de la maladie au Maroc, d'autre part à l'ensemble de nos 241 cas.

1/ - Sa fréquence

La forme foliacée représente la majorité sur les 72 observations marocaines de pemphigus : 33 cas soit 46 % pour 25 pemphigus vulgaires (34 %),

9 séborrhéiques (13 %) et 5 végétants (7 %).

Comparativement :

- sur 48 observations de Lyon et Saint-Etienne, on ne trouve aucun pemphigus foliacé ;

- sur l'ensemble des 241 cas, ils ne représentent que 18 % des cas pour 53 % de pemphigus vulgaires.

2/ - Cette forme clinique atteint préférentiellement le sexe féminin : 29 femmes (88 %) pour 4 hommes. C'est là une notion classique pour le pemphigus foliacé brésilien (45 - 113).

Cette prédominance féminine se retrouve dans les trois autres formes de l'affection, colligées au Maroc : 67 % de femmes.

Par contre, sur nos 241 cas, il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes : 54 % de femmes, 46 % d'hommes.

3/ - L'âge

Les sujets atteints de pemphigus foliacé sont jeunes : l'âge moyen est de 34 ans.

Dans les trois autres formes l'âge moyen est de 40 ans au Maroc. A Lyon, il est de 54 ans.

4/ - La sévérité des pemphigus foliacés et vulgaires marocains paraît comparable. En effet :

- les traitements d'attaque qui entraînent une rémission sont identiques dans les deux formes de l'affection : corticoïdes 1 mg/kg/jour. La dose d'entretien est identique (20 à 30 mg par jour). Le traitement n'a jamais pu être arrêté ni dans un cas, ni dans l'autre.

- le nombre des décès (15 %) est le même dans les deux formes.

Il s'agit là bien sûr de critères très incomplets pour comparer la sévérité des deux affections.

5/ - Le sérodiagnostic

Les données de l'immunofluorescence indirecte sont très particulières à cette forme de pemphigus puisque le titre des anticorps avant tout traitement est de 1/5200e.

Au cours des trois autres formes marocaines de la maladie, les taux d'AC-ICS sont identiques à ceux de la statistique portant sur les 241 cas (tableau III).

En outre, quatre observations mentionnent la transformation d'un pemphigus séborrhéique en forme foliacée. Parallèlement le titre des anticorps, qui était moyen (de 1/400 à 1/800), devient très élevé (1/6400 à 1/12800). Mais la négativation de ce sérodiagnostic s'obtient alors avec des doses identiques de corticoïdes et dans les mêmes délais (15 jours à un mois) qu'au début de la maladie, lorsqu'il ne s'agissait pas encore d'un pemphigus foliacé.

De ces quelques remarques concernant le pemphigus foliacé marocain, on peut retenir qu'il s'agit de la forme clinique la plus fréquente, atteignant la femme jeune, au cours de laquelle les taux d'anticorps sont dix fois plus élevés que dans le pemphigus vulgaire de même sévérité. On serait donc très tenté de rapprocher le pemphigus foliacé marocain du pemphigus foliacé brésilien, bien qu'on ne retrouve ici ni cas familiaux, ni facteur géographique précis.

De cette étude comparative du titre des anticorps antisubstance intercellulaire et de la forme clinique du pemphigus, on peut conclure que le sérodiagnostic a une réelle valeur sémiologique :

- il reflète l'intensité de l'atteinte cutanée ;

- les titres très élevés sont le fait des pemphigus foliacés, endémiques ou non.

- C H A P I T R E VI -

PARALLELISME EVOLUTIF IMMUNO-CLINIQUE - VALEUR PRONOSTIQUE DU SÉRODIAGNOSTIC

I - LES DONNEES DE LA LITTERATURE

A - Dès 1965, BEUTNER (24) souligne l'intérêt pronostique de la surveillance du taux des anticorps chez les malades traités.

Très vite le parallélisme immuno-clinique apparaît évident (32 - 58 - 192 - 248) : le titre des anticorps, élevé avant tout traitement, diminue progressivement lorsque survient une période de rémission et peut se négativer.

La remontée du taux précède et annonce une rechute clinique (58 - 11).

B - Lorsque l'affection paraît jugulée, on est en droit de tenter un arrêt de traitement s'il n'y a plus d'anticorps circulants depuis six mois au moins. Leur persistance doit rendre prudent quant à la guérison et faire craindre la réapparition des lésions (58).

C - Le choix du traitement influe-t-il sur le sérodiagnostic ?

1 - Pour certains auteurs, le titre des anticorps est sensible au type et à la dose de traitement.

- une corticothérapie, débutée à faible dose, est susceptible d'engendrer une rémission dans un grand nombre de cas, cependant que le taux d'anticorps subit peu de modifications. A dose très élevée (de l'ordre de 180 mg par jour), le résultat clinique est identique ; par contre les anticorps diminuent jusqu'à

disparaître (58).

- de même , les β -bloquants, adjoints à de faibles doses de corticoïdes seraient un bon traitement d'entretien du pemphigus, mais leur aptitude à faire se négativer les taux d'anticorps est moindre que celle de l'association corticoïde-immunosuppresseur (60).

2 - A l'inverse d'autres auteurs pensent qu'il n'existe pas de relation entre la dose d'immunosuppresseur qui entraîne une rémission et la négativation du sérodiagnostic (165 - 166).

II - RESULTATS PERSONNELS

A - Le parallélisme évolutif immuno-clinique

Sur les 241 cas, les taux d'anticorps ont été notés avant traitement, en période de rémission clinique et au cours d'une rechute, et réunis dans le tableau suivant :

Type clinique	Titre des AC - ICS		
	avant traitement	rémission	
Pemphigus vulgaire	1/500	1/60	1/1000
Pemphigus végétant	1/2240	1/200	
Pemphigus séborrhéique	1/575	1/380	1/1000
Pemphigus foliacé	1/5130	1/700	1/6640

Tableau IV : Etude comparative des titres moyens d'AC - ICS et de l'évolution du pemphigus traité.

Le parallélisme entre l'évolution de l'affection et le taux d'anticorps est donc constamment vérifié.

Ce tableau ne fait pas mention du pemphigus avec spongiose à éosinophiles : le taux moyen des anticorps avant traitement, est de 1/400e. Ce titre diminue lorsque survient une rémission ; mais une seule des observations est connue avec suffisamment de recul pour permettre la comparaison immuno-clinique.

La chronologie des faits peut être étudiée lorsque des contrôles sérologiques sont effectués systématiquement à intervalles réguliers : c'est le cas dans six de nos observations. Trois fois la réapparition des anticorps précède la rechute clinique de quatre à huit semaines ; trois fois aggravation cutanée et augmentation du titre sont concomitants.

B - Les décisions d'arrêt thérapeutique sont rares dans nos 120 cas.

a) Six tentatives d'arrêt de traitement sont suivies de rechute. Pourtant, trois fois le titre des anticorps était nul depuis au moins six mois.

b) Six malades sont sevrés et en rémission complète avec un recul supérieur à un an, mais restent soumis à une surveillance sérologique régulière. Il s'agit d'un pemphigus vulgaire (obs. n° 32), d'un pemphigus de type superficiel avec spongiose à éosinophiles (obs. n° 42) et de quatre pemphigus séborrhéiques (obs. n° 35-38-39-47). Cinq de ces malades ont un sérodiagnostic négatif depuis 18 à 50 mois. Une fois, il persiste des anticorps circulants à un taux bas = 1/50 (obs. n° 47).

Au total, lorsque l'affection paraît jugulée, notamment au cours des formes superficielles de l'affection, la décision d'arrêt thérapeutique doit nécessiter la négativation du sérodiagnostic depuis plus de six mois, mais ce n'est pas une condition suffisante pour affirmer la guérison définitive.

C - Pour étudier l'influence du traitement sur la sérologie, nous avons sélectionné 17 observations au cours desquelles le titre initial des anticorps est contrôlé après trente jours de traitement.

Dans tous les cas, on note une amélioration clinique (cicatrisation des lésions en cours ; pas de nouveaux éléments).

a) Dix fois, on constate une chute rapide et régulière du titre d'anticorps jusqu'à sa négativation.

- une seule fois (obs. ,° 14), ce résultat est obtenu avec une dose initiale de corticoïdes très élevée (160 mg par jour, soit 3 mg/kg/jour) en addition avec du Methotrexate* (20 mg par semaine).
- six fois les doses d'attaque sont moyennes, comprises entre 80 et 120 mg par jour de corticoïdes (soit 1 à 2 mg/kg/jour).
- trois fois les doses sont faibles (entre 20 et 40 mg par jour).

Sur ces dix cas, on observe quatre rechutes de l'affection dans un délai de trois mois.

b) Dans sept cas, parallèlement à l'amélioration clinique, on constate une diminution progressive des taux d'anticorps antisubstance intercellulaire, qui cependant ne se négativent pas, restant compris entre 1/100 et 1/400.

- quatre fois, les doses initiales de corticoïdes étaient moyennes.
- deux fois, elles étaient basses.
- une fois le traitement d'attaque a été entrepris avec 100 mg journaliers d'azathioprine.

Sur ces sept cas, on relève trois rechutes à trois mois.

De la comparaison de ces deux groupes, on peut conclure qu'un traitement, à doses adéquates, entraînant une amélioration clinique, s'accompagne d'une diminution du titre des anticorps. Mais il ne paraît pas indispensable d'utiliser des posologies initiales de corticoïdes très élevées tant pour obtenir une négativation de la sérologie que pour se garantir d'une rechute ultérieure. On ne possède pas suffisamment d'observations pour comparer les effets respectifs des corticoïdes et des immuno-suppresseurs sur le taux des anticorps.

En conclusion, la sérologie reflète bien à tout moment, l'intensité de l'atteinte clinique. Sa surveillance présente donc un intérêt pronostique tout particulièrement lorsque se pose la question d'arrêt de traitement.

Il s'agit là d'une nette différence dans le comportement des anticorps

dans le pemphigus et dans d'autres affections auto-immunes comme la pemphigoïde bulleuse où les anticorps antimembrane basale ont une évolution dissociée de l'évolution clinique.

- CHAPITRE VII -

LES ANTICORPS ANTISUBSTANCE INTERCELLULAIRE FIXES

Les questions qui paraissent intéressantes à résoudre concernant l'immunofluorescence directe sont les suivantes :

- indications de cet examen
- sensibilité
- spécificité
- devenir des anticorps fixés au cours du pemphigus traité
- corrélation entre anticorps circulants et fixés.

Pour chacune de ces questions, nos résultats sont confrontés aux données classiques.

I'- LES DONNEES DE LA LITTERATURE

A - Une étude réalisée par 29 auteurs (252) fait le point sur les indications de la biopsie pour étude en immunofluorescence dans le pemphigus.

Cet examen a une importance capitale:

1/ - Dans des cas suspects de pemphigus avec peu de lésions et sans anticorps circulants.

2/ - Lors du pemphigus séborrhéique où on peut mettre en évidence une

immunofluorescence spécifique à la fois intercellulaire et à la jonction dermo-épidermique, au niveau de la peau exposée surtout (53).

3/ - Quand le diagnostic clinique et histologique reste hésitant, notamment entre pemphigus végétant et pyodermite végétante.

Par contre, la biopsie ne paraît pas indiquée dans la surveillance de l'évolution de la maladie.

B - De l'avis de tous les auteurs, la sensibilité de l'immunofluorescence directe est bonne (31 - 58 - 126).

Peu de chiffres viennent à l'appui de cette affirmation : une statistique (135) rapporte onze cas de pemphigus où les anticorps fixés sont présents neuf fois. Les deux examens négatifs correspondent à des pemphigus en rémission.

Les immunoglobulines fixées sont de type IgG (31 - 36 - 135 - 264), parfois associées à des IgM (36) ou des IgA (135). De plus, diverses fractions du complément peuvent être présentes (67 - 139 - 140 - 141 - 142) = C_3 , C_1q C_4 et C_3 proactivateur.

C - La spécificité de cet examen est satisfaisante.

Quelques failles ont cependant été signalées, notamment au cours d'allergies médicamenteuses (226 - 234) et récemment dans des dermatoses bulleuses de diagnostic incertain ayant des caractères à la fois de pemphigus et de pemphigoïde bulleuse (59). Mais on ne trouve jamais d'AC-ICS fixés chez les brûlés (247 - 248), dans les syndromes de Lyell (121 bis), les myasthénies ...

D - Plusieurs observations (53 - 58 - 126) relatent la présence conjointe d'une fluorescence intercellulaire et d'un marquage granulaire épais de la jonction dermo-épidermique, caractéristique habituelle du lupus érythémateux. C'est là un fait non exceptionnel dans le pemphigus séborrhéique surtout quand les biopsies sont pratiquées en peau exposée (58).

II - RESULTATS PERSONNELS

A - La technique d'immunofluorescence directe a été pratiquée dans le groupe des 48 malades hospitalisés à Lyon ou Saint-Etienne, chez 34 d'entre eux.

Encore n'est-elle pas systématique mais trouve toute son importance lorsqu'il existe un désaccord entre la clinique et l'histologie.

En effet, le diagnostic de pemphigus est affirmé cliniquement 41 fois ; cinq fois on évoque une maladie de Duhring-Brocq ; une fois un eczéma ; une fois un lupus érythémateux chronique.

Le cytodagnostic de Tzanck, pratiqué 35 fois, met en évidence des cellules acantholytiques dans 31 cas. Deux fois, d'ailleurs, cet examen simple permet de mettre immédiatement en doute un diagnostic initial erroné.

C'est l'examen anatomo-pathologique qui affirme le pemphigus dans 47 cas, relevant ainsi six des diagnostics cliniques faux.

Enfin, une fois, l'histologie comme la clinique, conclut à un lupus érythémateux chronique (obs. n° 7). L'immunologie sera en désaccord. Nous reviendrons sur cette observation.

Il convient de noter que quatre des diagnostics initiaux faux, correspondaient histologiquement à des pemphigus avec spongiose à éosinophiles ; ceci met de nouveau l'accent, s'il en était besoin, sur l'aspect clinique très atypique de l'affection (173).

Les données immunologiques sont donc particulièrement importantes lorsqu'existe un hiatus entre la clinique et l'anatomo-pathologie.

B - Sensibilité

La technique d'immunofluorescence a été réalisée chez 34 malades en peau lésionnelle. Il existe un dépôt intercellulaire intramalpighien d'immunoglobulines dans 33 cas (soit 97 %).

Le seul résultat négatif (obs. n° 2) n'a pu être vérifié en raison

de l'exitus rapide du malade.

Dans tous les cas, le dépôt d'immunoglobulines est de type IgG.

En outre, on trouve :

- deux fois des IgM
- cinq fois la fraction C₃ du complément alors que les malades ne sont encore soumis à aucun traitement dans quatre cas.

C - Dans notre étude, la spécificité de cet examen est totale :

Sur les 2 300 biopsies techniques en immunofluorescence directe, les anticorps antisubstance intercellulaire n'ont été trouvés que chez des malades atteints de pemphigus et jamais, notamment au cours de brûlures, de syndrome de Lyell, de toxidermie médicamenteuse ou de pemphigoïde bulleuse.

D - Chez deux patients, le dépôt d'immunoglobulines IgG intercellulaire s'accompagne d'un marquage de la jonction dermo-épidermique, marquage semblable à celui qui est trouvé dans le lupus érythémateux.

1/ - Dans un des cas (obs. n° 39) le diagnostic de pemphigus séborrhéique que soulevé cliniquement est affirmé histologiquement.

Le dépôt d'immunoglobulines de type IgG à la jonction dermo-épidermique est de type microgranulaire sur la peau lésionnelle exposée.

Les anticorps antinucléaires sont présents au taux constant de 1/40 96

2/ - La deuxième observation (obs. n° 7) concerne une malade dont les lésions cutanées évoquent un lupus érythémateux chronique (lésions érythémato-squameuses, prurigineuses, peu atrophiques, siégeant sur les parties découvertes, s'aggravant au soleil).

Plusieurs examens histologiques sont en faveur de ce diagnostic.

En immunofluorescence directe, il existe un dépôt intercellulaire d'IgG et un marquage de la jonction dermo-épidermique par des IgG et des IgA.

Il n'existe pas d'anticorps antinucléaires mais les anticorps anti ICS

circulants sont trouvés à des taux élevés (1/800 puis 1/6400ème).

L'évolution de cette affection est très bénigne puisque la malade ne reçoit pas de traitement.

On conclut à un pemphigus séborrhéique, mais ce diagnostic n'est porté qu'à regret et ne concorde guère avec l'aspect clinique. On reste surpris par la discordance entre l'expression clinique discrète et l'expression biologique exubérante dans cette observation.

E - Le devenir des anticorps fixés au cours de l'évolution du pemphigus.

Douze des 34 malades subissent plusieurs biopsies pour examen en immunofluorescence directe.

1/ - Lorsque la biopsie est pratiquée en peau lésée au cours d'une rechute de l'affection, on retrouve toujours le marquage intercellulaire par des IgG.

2/ - Chez un patient atteint de pemphigus vulgaire généralisé (obs. n°12), un contrôle immunologique est pratiqué en peau apparemment saine lors d'un épisode d'amélioration de la maladie (persistance de lésions muqueuses uniquement) : on retrouve des AC-ICS fixés.

Une rechute cutanée de l'affection survient un mois plus tard et le sérodiagnostic qui s'était négativé se repositive.

3/ - Chez six malades, un premier examen, pratiqué en zone lésionnelle, avait montré des AC-ICS fixés. Un contrôle est effectué en période de rémission totale en peau apparemment saine.

a) Quatre fois on ne retrouve pas le marquage intercellulaire. Trois de ces malades vont d'ailleurs rester indemnes de lésions avec un recul de un an. La quatrième rechute et l'immunofluorescence directe est de nouveau positive.

b) Deux fois, les anticorps fixés persistent et pourtant la rémission se prolonge au point que dans les deux cas, le traitement peut être arrêté avec succès depuis au moins un an.

Il est impossible, sur si peu de cas, de conclure quant au devenir des

anticorps fixés au cours de l'évolution du pemphigus. Deux remarques peuvent cependant être faites :

- à la différence des anticorps circulants, il ne paraît pas nécessaire d'exiger la disparition des anticorps fixés pour réaliser un arrêt thérapeutique avec succès.

- il pourrait être intéressant, au vue de l'observation n° 12, de rechercher systématiquement des anticorps fixés en peau saine au cours de pemphigus n'atteignant que les muqueuses, qu'il s'agisse de pemphigus "a minima" ou de pemphigus au début.

F - La corrélation entre anticorps circulants et fixés peut être étudiée sur ce groupe de 34 malades ayant des AC-ICS fixés.

Chez cinq d'entre eux, le sérodiagnostic s'est avéré négatif tout au long de l'évolution de l'affection.

a) quatre fois, il s'agit de pemphigus séborrhéiques d'évolution bénigne, persistant sous forme de lésions muqueuses isolées ou associées à de très discrètes lésions cutanées, sans aucun traitement dans trois cas.

b) une fois, il s'agit d'un pemphigus vulgaire important mais réagissant bien au traitement.

Ces observations attestent donc bien de l'existence de pemphigus, dûment affirmé cliniquement, histologiquement et à l'immunofluorescence directe, sans anticorps circulants. Il s'agit alors en règle de pemphigus de type séborrhéique et d'évolution bénigne.

Il ressort de cette étude que le dépôt d'immunoglobulines de type IgG, au niveau de la substance intercellulaire de l'épiderme est constant et pathognomonique du pemphigus.

L'immunofluorescence directe constitue donc un appoint certain au diagnostic de l'affection en cas de divergences entre les données cliniques et

histologiques, ou quand manquent les anticorps antistances intercellulaires circulants, notamment au cours du pemphigus séborrhéique.

- CHAPITRE VIII -

PEMPHIGUS ET AUTRES DESORDRES IMMUNOLOGIQUES

I - LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Une des preuves indirectes de la nature auto-immune du pemphigus est, pour beaucoup d'auteurs, sa coexistence avec d'autres désordres immunologiques avec une fréquence suffisamment élevée pour ne pas être due au hasard.

A - L'association pemphigus - thymome - myasthénie paraît de loin la moins rare.

C'est à KOUGH qu'on en doit la première description (153).

Puis d'autres observations ont été rapportées qui associent pemphigus et myasthénie ou pemphigus et thymome ou les trois affections (29 - 31 - 124 - 112 - 168 - 192 - 170 - 208 - 236 - 241 - 257 - 264).

On constate qu'il s'agit alors le plus souvent de formes superficielles de pemphigus (16 sur 21 cas).

La précession de la tumeur thymique sur l'apparition de la dermatose est fréquente. De plus, les anticorps antisubstance intercellulaire, peuvent être trouvés avant que ne se développent les lésions cliniques de pemphigus (241).

A la différence des anticorps anti ICS, les anticorps antimuscles striés ne sont pas trouvés in vivo ; ils sont peu sensibles puisque rencontrés dans seulement 40 % des cas de myasthénie sans thymome mais dans 90 % des cas avec

thymome (58). Leur titre n'est pas en relation avec la gravité de l'affection ; ils peuvent persister en période de rémission ou après thymectomie.

B - L'association pemphigus - lupus érythémateux disséminé est décrite (53 - 153). Cependant dans la plupart des cas, il s'agit de la découverte au cours d'un pemphigus de Senear-Usher, de stigmates biologiques de lupus érythémateux, comme la présence d'anticorps antinucléaires et/ou d'un dépôt d'IgG et de C_3 au niveau de la jonction dermo-épidermique en plus du marquage spécifique intercellulaire en immunofluorescence directe (53 - 58 - 238 - 241).

Ce sont ces constatations qui ont amené à penser que le pemphigus séborrhéique pouvait être la résultante de l'association d'un pemphigus et d'un lupus (53).

C - On a rapporté un cas d'association de pemphigus et d'anémie pernicieuse (169).

D - On a déjà évoqué à propos de la spécificité du sérodiagnostic, la découverte d'anticorps de type pemphigus au cours de dermatoses bulleuses idiopathiques acquises de nature indéterminée (59).
En outre, on fait état de l'existence d'anticorps antimembrane basale au cours du pemphigus séborrhéique (53).

II - RESULTATS PERSONNELS

A - Sur les 283 cas de notre étude, une seule observation comporte l'association pemphigus - thymome - myasthénie.

Il s'agit d'un homme de 60 ans porteur d'un thymome (dont la nature n'est pas précisée) qui développe un pemphigus séborrhéique ; les anticorps ant substance intercellulaire sont trouvés au titre de 1/50e. Le devenir de ce malade n'est pas connu.

Par ailleurs, à propos de cette association morbide, on peut se demander si le malade qui présente "une pancytopénie à moelle riche" et chez qui on trouve des AC-ICS (remettant ainsi en cause la spécificité du sérodiagnostic), ne pourrait pas être porteur d'un thymome.

B - Association pemphigus - lupus érythémateux

Nous avons déjà évoqué le cas des deux malades atteints de pemphigus séborrhéiques chez qui l'immunofluorescence directe met en évidence un dépôt d'immuno-globulines à la jonction dermo-épidermique. L'un d'eux a des anticorps antinucléaires à 1/4096ème.

L'autre se présente cliniquement et histologiquement comme un lupus érythémateux chronique chez qui on trouverait des stigmates biologiques de pemphigus.

En outre, trois autres patients atteints également de pemphigus séborrhéique, ont des anticorps antinucléaires aux taux respectifs de 1/64ème, 1/128ème, 1/1024ème. Dans les trois cas, il s'agit de malades âgés (70 ans et plus).

C - Enfin la coexistence d'anticorps antisubstance intercellulaire et antimembrane basale circulants est notée chez deux malades atteints de pemphigus de Senear Usher (taux respectifs des anticorps antimenbrane basale (1/20 et 1/3200).

On retiendra, dans ce faible pourcentage de cas associant pemphigus et d'autres désordres immunologiques, la grande fréquence de la forme séborrhéique du pemphigus, comme si celui-ci survenait sur un terrain immunologiquement "fragile".

- CONCLUSIONS -

La valeur séméiologique et pronostique des anticorps ant substance intercellulaire de la couche de Malpighi a été appréciée à partir de 5200 sérums et 2300 biopsies réalisés de 1966 à 1976.

1/ - Les anticorps, recherchés dans le sérum de 241 malades atteints de pemphigus, ont été trouvés dans 84 % des cas.

La sensibilité du sérodiagnostic paraît donc élevée.

2/ - A l'opposé, ces anticorps ont été rencontrés, en dehors du pemphigus, 21 fois sur 5200 sérums chez des malades atteints d'autres affections dermatologiques, bulleuses ou non :

- dans des affections connues pour s'accompagner d'anticorps dits "pemphigus-like" (brûlures, syndrome de Lyell) ou au cours d'éruption bulleuse à type de pemphigus, induite par la D-Penicillamine.
- dans un cas seulement à un taux significatif lors d'une pemphigoïde bulleuse.

La spécificité du sérodiagnostic est donc pratiquement totale.

3/ - Il existe une corrélation entre taux d'anticorps et formes cliniques : les titres les plus élevés sont le fait des formes graves et du pemphigus foliacé, spécialement marocain.

4/ - Le parallélisme immuno-clinique est constamment vérifié dans nos observations.

5/ - L'immunofluorescence directe, appréciée à partir de 49 biopsies pratiquées chez 34 malades atteints de pemphigus, montrant un dépôt intercellulaire d'IgG dans 97 % des cas, constitue un appoint certain au diagnostic quand manquent les anticorps circulants, notamment au cours du pemphigus séborrhéique.

Il semble donc logique d'inclure le critère immunologique dans la définition du pemphigus, dermatose caractérisée par l'existence de bulles avec acantholyse et par la présence d'anticorps antistances intercellulaires circulants et fixés.

Le Président de la Thèse

Pr. THIVOLET

Vu et PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 19 SEP. 1977

Vu, le Directeur de
l'U.E.R. GRANGE-BLANCHE

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

B. SALLE

D. GERMAIN

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - ABLIN R.J., BEUTNER E.H.
Experimental production of pemphigus-like antibodies
Clin. and Exp. Immun. : 1969, 4, 283-291.

- 2 - ABLIN R.J.
Immunopathologic studies of experimental pemphigus-like auto-antibodies
and bullous-like lesions.
J. Invest. Derm : 1969, 53, 463-469.

- 3 - ABLIN R.J., MILGRON F., KANO K., RAPPAPORT F.T., BEUTNER E.H.
Pemphigus-like antibodies in patients with skin burns
Vox. Sang : 1969, 16, 73.

- 4 - ABLIN R.J.
Levels of C'₃ in the serum of patients with pemphigus
J. Invest. Derm : 1971, 56, 450-453.

- 5 - ABLIN R.J.
Demonstration of intercellular and basement membrane zone antibodies in benign
prostatic hypertrophy.
Dermatologica : 1973, 146, 163-169.

- 6 - ABREU LEME D. C.
Penfigo foliaces no Brasil
O Hospital 1969, 76, 2, 583-588.

- 7 - ACKERMANN - SCHOPF C., ACKERMANN R., TERASAKI P.I., LEVY J.
Natural and acquired epidermal auto antibodies in man
J. Immunol. : 1974, 112, 2063-2067.

- 8 - AMOS H.E., BRIGDEN W.D., MAC KERRON R.A.
Untoward effects associated with practolol. Demonstration of antibody binding to epithelial tissue.
Brit. Med. Journ. : 1975, 1, 598-600.
- 9 - ANDERSEN P., HALE W.L.
Immunohistology of human antibodies on monkey oesophagus; in BEUTNER E.H. (edit).
Immunopathology of the skin : 1973, Chap. 15, 271-286.
- 10 - ANDERSON H.J., NEWCOMER V.D., LANDAU J.W.
Pemphigus and other diseases : results of indirect intercellular immunofluorescence.
Arch. Derm. : 1970, 101, 538-546.
- 11 - ANDRE D.
Recherche d'autoanticorps antiépidermiques dans le pemphigus par la technique de l'immunofluorescence. Resultat. Interprétation des résultats.
Thèse Lyon 1969.
- 12 - AOKI T., PARKER D., TURK J.L.
Analysis of soluble antigens in guinea-pig epidermis.
Immunology : 1970, 18, 213-221.
- 13 - ASBOE - HANSEN G.
Diagnosis of pemphigus.
Brit. J. Derm. : 1970, 83, 81-92.
- 14 - ASGHAR S.S., JOOST Th Van, CORMANE R.H.
Comparison of immunofluorescence and immunoperoxidase techniques for detection of tissue antigen.
Arch. Derm. Forsch : 1973, 248, 99-108.
- 14 bis - BABIN H.
Le pemphigus à spongiose à éosinophiles. A propos d'une observation personnelle. Revue de la littérature.
Thèse Médecine . Bordeaux 1977.

- 15 - BARNETT M.L., BEUTNER E.H., CHORZELSKI T
Organ culture studies of pemphigus antibodies. Ultrastructural comparison between acantholytic changes in vitro and human pemphigus lesions.
Journ. Invest. Derm. : 1977, 68, 265-271.

- 16 - BARRANCO V.S.
Mixed bullous disease.
Arch. Derm. : 1974, 110, 221-224.

- 17 - BEAN S.F., LYNCH F.W.
Senear Usher syndrome (Pemphigus erythematosus). Immunofluorescent studies in a patient.
Arch. Der. 1970, 101, 642-645.

- 18 - BEAN S.F., ALT T.H., KATZ H.I.
Oral pemphigus and bullous pemphigoid IF studies of two patients.
J.A.M.A. 1971, 216, 673-674.

- 19 - BEAN S.F., JORDON R.E., WINKELMANN R.K., GOOD R.A.
Chronic non hereditary blistering disease in children.
Amer. Journ. dis Child. : 1971, 122, 137-141.

- 20 - BEAN S.F., HOLUBAR K., GILLET R.B.
Pemphigus involving the eyes.
Arch. Derm. : 1975, 111, 1484-1486.

- 21 - BENVENISTE M.
A propos du pemphigus et de la D-Penicillamine.
Thèse médecine Paris 1972.

- 22 - BENVENISTE M., CROUZET J., HOMBERG J.C., LESSANA M., CAMUS J.P., HEWITT J.
Pemphigus induit par la D-Penicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde.
Nouvelle Presse Med : 1975, 4, 44, 3125-3128.

- 23 - BEUTNER E.H., JORDON R.E.
Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. : 1964, 117, 505-510/

- 24 - BEUTNER E.H., LEVER W.P., WITEBSKY E., JORDON R., CHERTOCK B.
Auto antibodies in pemphigus vulgaris : response to an intercellular substance of epidermis.
J.A.M.A. : 1965 192, 682-688.

- 25 - BEUTNER E.H., RHODES E.L., HOLOBROW E.J.
Autoimmunity in chronic bullous skin diseases.
Clin. Exp. Imm : 1967, 2, 141-151.

- 26 - BEUTNER E.H., PRIGENZI L.S., HALE W.L., LEME C.A., BIER G.
Immunofluorescent studies of autoantibodies to intercellular areas of epithelia in Brazilian Pemphigus Foliaceus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. : 1968, 127, 81-86.

- 27 - BEUTNER E.H., JORDON R.E., CHORZELSKI T.P.
The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid.
Jour. Invest. Derm : 1968, 51, 63-80.

- 28 - BEUTNER E.H., ABLIN R.J.
Precipitation reactions with epithelial antigens and "pemphigus" heteroantibodies of rabbit and human pemphigus autoantibodies.
Fed. Proc. 1968, 27, 622.

- 29 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., HALE W.L., HAUSEMENOVA - PETRISEWICZ I.
Autoimmunity in concurrent myasthenia gravis and pemphigus erythematosus.
J.A.M.A., 1968, 203, 845-849.

- 30 - BEUTNER E.H.
Autoimmunity in pemphigus and pemphigoid-textbook of immunopathology.
Edited by Meesher Ny Grune 1969.

- 31 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., JORDON R.E.
Autosensitization in pemphigus and bullous pemphigoid.
Charles C. Thomas Publ, Ed Springfield Illinois 1970.

- 32 - BEUTNER E.H.
The diagnosis of pemphigus.
Brit. Journ. Derm. 1971, 84, 594-597.

- 33 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., JARZABEK M., WOOD G.W., LEME C.A., BIER O.
Studies in immunodermatology : passive induction of intraepidermal clefts
in rabbits by transfer of sera from Brazilian Pemphigus Foliaceus patients.
Int. Arch. All : 1972, 42, 545-555.
- 34 - BEUTNER E.H., NISENGARD R.J.
Defined immunofluorescence in clinical immunopathology. in BEUTNER E.H.
Part II : Laboratory Studies.
Immunopathology of the skin 1973 Chap: 13, 197-247.
- 35 - BEUTNER E.H., SHO S.Y.
Pemphigus antigens.
in BEUTNER..
Immunopathology of the skin 1973, Chap 17, 321-329.
- 36 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P.
Experimental studies on autosensitization in bullous diseases and on transfer
of pemphigus.
Immunopathology of the skin 1973, Chap. 18, p. 330-353.
- 37 - BEUTNER E.H., JABLONSKA S., CHORZELSKA M.J., MACIEJOWSKA E., RZESA G.,
CHORZELSKI T.P.
Studies in immundermatology : I.F. studies of autoantibodies to the stratum
corneum and of in vivo fixed IgG in stratum corneum of psoriatic lesions
Int. Arch. All. : 1975, 48, 301-323.
- 38 - BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P.
Studies on etiologic factors in pemphigus.
Journ. Cut. Pathol. : 1976, 3, 67-74.
- 39 - BEYVIN A.J.
Autoimmunité et maladie de Dühring-Brocq
Thèse Médecine Lyon 1969.
- 40 - BIGAZZI P.L., PANCONESI E.
One year experience of a "laboratory for the immunological diagnosis of
pemphigus and allied conditions".
Int. Arch. All : 1970, 39, 106.

41 - BOLGERT M.

Le traitement pluri-médicamenteux du pemphigus. Technique personnelle et résultats après recul de 18 ans.

Ann. Med. Int. : 1970, 4, 399-414.

42 - BOORSMA D.M., NIEBOER C., KALSBECK G.L.

Cutaneous Immunochemistry. The direct immunoperoxidase and immunoglobulin enzyme bridge methods compared with the immunofluorescence method in dermatology.

J. Cut. Path., 1975, 2, 294-301.

43 - BRAUN FALCO O., VOGELL W.

Elektronenmikroskopische untersuchungen zur dynamik der akantholyse bei pemphigus vulgaris.

Arch. Klin. Exp. Derm.: 1966, 225, 33.

44 - BRIGDEN W.D., AMOS H.E.

The differential binding of antibody from the sera of patients with pemphigus and pemphigoid to isolated guinea-pig epidermal cells.

Brit. Journ. Dermat.: 1975, 93, 425-430.

45 - BROWN M.V.

Fogo selvagem (pemphigus foliaceus).

Arch. Derm. Syph. 1954, 69, 5, 589-599.

46 - BURNHAM T.K., FINE G.

Indirect cutaneous immunofluorescence

Arch. Derm. 1972, 105, 52-58.

47 - BURTON J.L., GREAVES M.W., MARKS J., DAWBER R.P.R.

Azathioprine in pemphigus vulgaris.

Brit. Med. Journ. 1970, iv, 3, 84-94.

48 - BURTON J.L., GREAVES M.W.

Azathioprine for pemphigus and pemphigoid : a 4 years follow-up.

Brit. Journ. Derm. 1974, 91, 103-109.

49 - BYSTRYN J.C., ABEL E., DE FEUC

Pemphigus foliaceus : subcorneal intercellular antibodies of unique specificity
Arch. Derm. 1974, 110, 857-859.

- 50 - CAMUS J.P., CROUZET J., GUILLIEN P., BENICHOV C., LIEVRE J.A.
Cent cas de polyarthrite rhumatoïde commune traitée par la D-Penicillamine.
Ann. Med. Int. : 1974, 125, 9-28.
- 51 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BLASZCZYK M.
Auto antibodies in pemphigus.
Acta Derm Vener Stockholm Sven Hellerström 65 years, 1966, p. 26-32.
- 52 - CHORZELSKI T.P., VON WEISS J.F., LEVER W.F.
Clinical significance of antibodies in pemphigus.
Arch. Derm. 1966, 93, 570-576.
- 53 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BLASZCZYK M.
Immunopathological investigations in the Senear-Usher syndrome (coexistence of pemphigus and lupus erythematosus).
Brit. Journ. Derm. 1968, 80, 211-217.
- 54 - CHORZELSKI T.P., BICZISKI W., DABROWSKI J., JARZABEK M.
Ultrastructural localization of pemphigus autoantibodies.
J. Invest. Derm. 1968, 50, 36-40.
- 55 - CHORZELSKI T.P., BEUTNER E.H.
Factors contributing to occasional failures in demonstration of pemphigus antibodies by the immunofluorescence test.
J. Invest. Derm. 1969, 53, 188-191.
- 56 - CHORZELSKI T.P., JARZABEK M.
Les auto-anticorps du pemphigus sont-ils identiques dans tous les cas de la maladie ?
Przeglad Dermat. : 1969, 54, 22-33.
- 57 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BEUTNER E.H., KOWALSK A.M.
Can pemphigus be provoked by a burn ?
Brit. Journ. Derm. 1971, 85, 320-325.
- 58 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BEUTNER E.H.
Clinical significance of pemphigus antibodies.
in BEUTNER ...
Immunopathology of the skin 1973, Chap. 2, p. 25-43.

- 59 - CHORZELSKI T.P., DE MENTO F.J., MACIEJOWSKA E., HOLUBAR K., GROVER R.W., JABLONSKA S., BEUTNER E.H.
Coexistence of pemphigus and bullous pemphigoid : a complex of autoimmune disturbances.
Arch. Derm.: 1974, 109, 489-453.
- 60 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., MACIEJOWSKA E., BLASZCZYK M.
Visken as supplementary drug in the treatment of pemphigus.
Dermatologica : 1975, 150, 360-365.
- 61 - CIVATTE A.
Cyto-diagnostic du pemphigus.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.: 1947, 12, 444.
- 62 - CIVATTE A.
Diagnostic histopathologique de la dermatite polymorphe douloureuse ou maladie de Dühring-Brocq
Ann. Derm. Syph. (Paris), 1943, 8e serie, 3, 1-30.
- 63 - CIVATTE A.
Pemphigus et pemphigoïdes.
Ann Derm. Syph.(Paris) : 1954, 81, 121.
- 64 - CIVATTE J., BLANCHET P., SAURAT J.H., BENVENISTE M.
Pemphigus vulgaire : recidive neuf ans après interruption brutale de la corticothérapie.
Bull. Soc. Fr Derm Syph : 1972, 79, 106-107.
- 65 - COLOMB, VITTORI F.
Le pemphigus à spongirose eosinophile : à propos d'un nouveau cas.
Bull. Soc. Fr Derm. Syph.: 1974, 81, 149-153.
- 66 - CONNOR B.
Herpetiform pemphigus foliaceus responsive to dapsone.
Brit. J. Derm. : 1972, 86, 99-101.
- 67 - CORMANE R.H., CHORZELSKI T.P.
"Bound" complement in the epidermis of patients with pemphigus vulgaris.
Dermatologica : 1967, 134, 463-466.

- 68 - CORMANE R.H., PETZOLDT D.

Immunofluorescence studies on the affinity of pemphigus antibodies to epithelial intercellular substance.

Dermatologica : 1970, 140, 1, 1-8.

- 69 - CORMANE R.H., SZABO E., HAUGE L.S.

Immunofluorescence of the skin. The interpretation of staining of blood vessels and connective tissues aided by new techniques.

Brit. J. Derm.: 1970, 82, 26-43

- 70 - CORMANE R.H., GIANETTI A.

IgD in various dermatoses. Immunofluorescence studies.

Brit. J. Derm.: 1971, 84, 523-533.

- 71 - COSTELLO M.J., JAIMOVICH L., DANNENBURG M.

Treatment of pemphigus with corticosteroids : study of 52 patients.

J.A.M.A. : 1957, 165, 1249-1255.

- 72 - CRAM D.L., WINKELMANN R.K.

Ultra-violet induced acantholysis in pemphigus.

Arch. Derm. 1965, 92, 7 - 13.

- 73 - CRAM D.L., FUKUYAMA K.

Immunohistochemistry of ultraviolet-induced pemphigus and pemphigoid lesions.

Arch. Derm. 1972, 106, 819-824.

- 74 - CRAM D.L.

Photo-induction of lesions in patients with pemphigus and bullous pemphigoid. in BEUTNER..

Immunopathology of the skin 1973, Chap. 3, p. 44-54.

- 75 - CRAM D.L., GRIFFITH M.R., FUKUYAMA K.

Pemphigus-like antibodies in cicatricial pemphigoid.

Arch. Derm.: 1974, 109, 235-238.

- 76 - DAVIES M.G., HOLT P.

Pemphigus in a patient treated with penicillamine for generalized morphea.

Arch. Derm. 1976, 112, 1308-1309.

- 77 - DECHERD J.W., RUBIN M.B., GOLDSCHMIDT H., HEISS H.B.
Immunofluorescence of Tzanck smears in pemphigus vulgaris.
Acta Derm. Vener 1972, 52, 116-118.
- 78 - DEGOS R.
Les pemphigus.
Dermatologie 1958, 1, 425-447.
- 79 - DEGOS R., TOURAIN R., BELAICH S., REVUZ J.
Pemphigus chez un malade traité par la D-Penicillamine pour maladie de Wilson.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1969, 76, 751-752.
- 80 - DEGOS R., CIVATTE J., BELAICH S., BONVALET D.
Spongiöse éosinophile à propos de deux cas.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1976, 83, 14-15.
- 81 - DE MENTO F.J., GROVER R.W.
Acantholytic herpetiform dermatitis.
Arch. Derm. 1973, 107, 883-887.
- 82 - DENG J.S., BEUTNER E.H., SHU S., CHORZELSKI T.P.
Pemphigus antibody action on skin explants : kinetic of acantholytic changes and stability skin explants.
Arch. Derm. 1977, 113, 923-926.
- 83 - DIJK T.J. Van, VELDE J.L. Van
Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine.
Dermatologica : 1973, 147, 179-185.
- 84 - DOBMEIR L.J., SAMS W.M., BEUTNER E.H.
Intercellular antibodies in a patient without clinical pemphigus.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971, 177, 218.
- 85 - DUPERRAT B., PUISSANT A., CONSTANT-DESPORTES M., SAURAT J.H., DAVID V., TOUSCH M.A.
Pemphigus vulgaire avec lésions oesophagiennes.
Ann. Derm.: 1975, 102, 391.

- 86 - DUPERRAT B., SAURAT J.H., BONNET-BLANC J.M., PUISSANT A., HORAY P.,
COLLIARD H.
Pemphigus et Penicillamine.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.: 1975, 82, 242-243.
- 87 - DUPERRAT B., PUISSANT A., TOUSCH M.A., SONIER J., DIDIER-JEAN L.
Botryomycomes multiples sur bulles de pemphigus vulgaire.
Bull. Soc. fr. Derm. Syph.: 1976, 83, 78.
- 88 - EBRINGER A., MACKAY I.R.
Pemphigus vulgaris successfully treated with cyclophosphamide.
Ann. Int. Med.: 1969, 71, 125-127.
- 89 - EMMERSON R.W., WILSON-JONES E.
Eosinophilic spongiosis in pemphigus : a report of an unusual histopathologic change in pemphigus.
Arch. Derm. 1968, 97, 252-257.
- 90 - FABER N.R., JOOST Th Van
Juvenile pemphigoid.
Brit. J. Derm. 1973, 89, 519-522.
- 91 - FELLNER M.J., FUKUYAMA K., MOSHELL A., KLAUS M.V.
Intercellular antibodies in blood and epidermis.
Brit. J. Derm. 1973, 89, 115-126.
- 92 - FROM E., FREDERIKSEN P.
Pemphigus vulgaris following D-Penicillamine.
Dermatologica 1976, 152, 358-362.
- 93 - FUKUYAMA K., BLACK M.M., EPSTEIN W.L.
Ultrastructural studies of newborn rat epidermis after trypsinisation.
Journ. Ultrastr. Research. 1974, 46, 219.
- 94 - FULOP E., VAJDA M., MATHE I.
Correlations entre pemphigus et AC circulants.
Borgyogyoszi vener. Szemle 1976, 52, 27-34.

- 95 - GANGE R.W., RHODES E.L., EDWARDS C.O., POWELL M.F.A.
Pemphigus induced by Rifampicin.
Brit. J. Derm. 1976, 95, 445-448.
- 96 - GARCIA L., SILVA E., BRITO CALDEIRA J.
Penfigo foliaceo infantil : a proposito de um caso clinico
Trabalhos da sociedade portuguesa de Derm et Ven. 1969, 27, 26-29.
- 97 - GELLIS S., GLASS F.A.
Pemphigus : a survey of 170 patients admitted to Bellevue Hospital from
1911 to 1941.
Arch. Derm. Syph. 1941, 44, 321-336.
- 98 - GIANNETTI A.
Etude de l'immunofluorescence dans le pemphigus erythémateux.
Ann. Derm. Syph. 1973, 100, 288-290.
- 99 - GIANNETTI A.
Immunofluorescence studies in the Senear-Usher syndrome.
Arch. Derm. Forsch. : 1974, 248, 287-296.
- 100 - GIANOTTI B., FABBRI P., PANCONESI E.
Aspetti ultrastrutturali della cute del pemfigoso.
G. Ital. Derm., Min-Derm. : 1976, 111, 231-232.
- 101 - GRACE A.W.
Mycoplasma-like forms and immunofluorescent autoantibodies in cytoplasm
and intercellular space of rete malpighi in pemphigus vulgaris and pemphi-
gus vegetans.
Acta Cytol. 1969, 13, 3.
- 102 - GRINDON J.
Unusual form of pemphigus combining features of lupus erythematosus (Senear)
Arch. Derm. : 1928, 18, 463.
- 103 - GRIVEAUD E., DUVERNE J.
La pemphigoïde seborrhéique : évolution et traitement. Etude histologique
et biologique.
Bull. Soc. Fr; derm. Syph. 1951, 58, 2, 90-112.

- 104 - GROB P.J., INDERBITZIN T.M.
Serum immunoglobulins in pemphigus.
J. Invest. Derm. 1967, 49, 282-284.
- 105 - GROB P.J., INDERBITZIN T.M.
Experimental production in rabbits of antiepithelial autoantibodies.
J. Invest. Derm. : 1967, 49, 637-641.
- 106 - GROB P.J., INDERBITZIN T.M.
Pemphigus antigen and blood group substances A and B.
J. Invest. Derm : 1967, 49, 285-287.
- 107 - GRUPPER C., KOHEN I., ROBIN J.
Pemphigoïde bulleuse juvénile ou pemphigus.
Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1970, 77, 330.
- 108 - GUERRA H. de, REIS A.P., GUERRA M.V.N.
T and B lymphocytes in south American pemphigus foliaceus.
Clin. Exp. Imm. : 1976, 23, 477-480.
- 109 - HADIDA E., SAYAG J.
Pemphigus.
Enc. Med. Chir. 1970, 12460 - A 10.
- 110 - HADIDA E., DELBOY C., SAYAG J., LUDOVICI, TORRES E.
Syndrome de Lyell chez un malade atteint de pemphigus vulgaire. Evolution mortelle.
Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1975, 82, 35-37.
- 111 - HASHIMOTO K., LEVER W.F., TENN M.
Ultrastructural study of cell junctions in pemphigus vulgaris.
Arch. Derm. 1970, 101, 287-298.
- 112 - HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I., CHORZELSKI T.P., STRUGALSKA H.
Three years observation of a myasthenic syndrome concurrent with other autoimmune syndromes in a patient with thymoma.
J. Neurol. Scic. 1969, 9, 273.

- 113 - HERNANDEZ PEREZ E.
Los penfigos. Analisis de 11 casos.
Dermatologia. Revista Mexicana : 1973, 17, 46-60.
- 114 - HEWITT J., LESSANA-LEIBOWITCH B., BENVENISTE M., SAPORTA L.
Un cas de pemphigus induit par la D-Penicillamine. Le pemphigus iatrogène existe-t-il ?
Ann. Med. Int.: 1971, 122, 1003-1008.
- 115 - HEWITT J., BENVENISTE M., LESSANA-LEIBOWITCH M.
Pemphigus induced by D-Penicillamine : an "experimental" pemphigus.
Brit. J. Derm. 1975, 93, II, 12.
- 116 - HOLUBAR K., CHORZELSKI T.P., GONTO M., BEUTNER E.H.
Studies in immunodermatology.
Int. Arch. All., 1973, 44, 631-643.
- 117 - HOLUBAR K., BEUTNER E.H.
Pemphigus us acantholytic herpetiform dermatitis.
Arch. Derm. 1974, 109, 408-409.
- 118 - HOLUBAR K., WOLFF K., BEUTNER E.H.
Ultrastructural localization of immunoglobulines in bullous pemphigoid skin.
J. Invest. Derm. : 1975, 64, 220-227.
- 119 - IKAI K., IMAMURA S.
Pemphigus-like antibodies in dermatitis herpetiformis.
Dermatologica : 1976, 152, 304-308.
- 120 - INDERBITZIN T.M., GROB P.J.
Destruction of experimental cells in vivo by antiepithelial autoantibodies.
J. Invest. Derm. : 1967, 49, 642-645.
- 121 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.
Le mécanisme des maladies cutanées auto-immunes.
Ann. Derm. Syph. (Paris) : 1971, 98, 377-392.

121 bis - JABLONSKA S.

Auto-immunité en dermatologie.

Arch. Belg. Derm. 1969, 25, 215.

122 - JABLONSKA S.

Immunopathology of bullous diseases.

Ann. Clin. Res. 1970, 2, 7.

123 - JABLONSKA S., BLASZCZYK M.

Preliminary report on treatment of pemphigus with methotrexate.

Int. Arch. All. : 1970, 39, 109.

124 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.P., LEBIODA J.

Koexistenz von pemphigus erythematosus und myasthenia gravis.

Hautarzt : 1970, 21, 156-160.

125 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.P., BLASZCZYK M.

Immunosuppressants in the treatment of pemphigus.

Brit. J. Derm. 1970, 83, 315-323.

126 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.P., LEBIODA J.

Indications for skin and serum immunofluorescent studies in dermatology.

In Immunopathology of the skin. 1973, Chap. I, p. 1-24.

127 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.P., BEUTNER E.H.

Herpetiform pemphigus : a variable pattern of pemphigus.

J. Derm. : 1975, 14, 353-359.

128 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.P., JARZABEK-CHORZELSKA M., BEUTNER E.H.

Studies in immunodermatology : four compartment system studies of IgG in stratum corneum and of stratum corneum antigen in biopsies of psoriasis and control dermatoses.

Int. Arch. All.: 1975, 48, 324-340.

129 - JACOB S.E.

Pemphigus erythematosus and ultraviolet light.

Arch. Derm.: 1965, 91, 139-141.

- 130 - JOOST Th Van, CORMANE R.H., PONDMAN K.W.
Direct immunofluorescent study of the skin on occurrence of complement in pemphigus.
Brit. J. Derm. ; 1972, 87, 466-474.
- 131 - JOOST Th Van
Circulating autoantibodies in skin diseases : a survey and comparison of immunofluorescence studies.
Dermatology : 1975, 14, 379-396.
- 132 - JOOST Th Van
Pemphigus krankheiten
Hautarzt : 1976, 27, 253-260.
- 133 - JORDON R.E., BEUTNER E.H., WITEBSKY E., BLUMENTAL G., HALE W.L., LEVER W.F.
Basement zone antibodies in bullous pemphigoid.
J.A.M.A. 1967, 200, 751-756.
- 134 - JORDON R.E., IHRIG J.J., PERRY H.O.
Childhood pemphigus vulgaris : report of a case.
Arch. Derm. : 1969, 99, 176-179.
- 135 - JORDON R.E., TRIFTSHAUSER C.T., SCHROETER A.L.
Direct immunofluorescent studies of pemphigus and bullous pemphigoid.
Arch. Derm. : 1971, 103, 486-491.
- 136 - JORDON R.E., SAMS W.H., DIAZ G., BEUTNER E.H.
Negative complement immunofluorescence in pemphigus.
J. Invest. Derm.: 1971, 57, 407-410.
- 137 - JORDON R.E., BEAN S.F., JABLONSKA S., CHORZELSKI T.P.
Chronic non hereditary childhood bullous diseases.
Immunopathology of the skin 1973, Chap. 6, p. 78-91.
- 138 - JORDON R.E., DAY N.K., LUCKASEN J.R., GOOD R.A.
Complement activation in pemphigus vulgaris blister fluid.
Clin. Exp. Immunol. 1973, 15, 53-63.

- 139 - JORDON R.E., SCHROETER A.L., ROGERS R.S., PERRY H.O.
Classical and alternate pathway activation of complement in pemphigus vulgaris lesions.
J. Invest. Derm.:1974, 63, 256-259.
- 140 - JORDON R.E.
Complement activation in bullous skin diseases.
J. Invest. Derm.: 1975, 65, 162-169.
- 141 - JORDON R.E., KUNDE M.K., Mc DUFFIE F.C.
Serum and blister fluid immune complexes in pemphigus and bullous pemphigoid.
J. Inv. Derm.: 1975, 64, 296.
- 142 - JORDON R.E.
Complement activation in pemphigus and bullous pemphigoid.
J. Inv. Derm. : 1976, 67, 366.
- 143 - KAHN G., LEWIS H.M.
Pemphigus foliaceus in an 18 month old child.
Amer. Journ. Dis. Child. 1971, 121, 253-256.
- 144 - KANO K., MILGROM F., RAPPAPORT F.T.
Immunologic studies in thermal injury antigenic properties of burned guinea pig skin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.: 1968, 128, 1165.
- 145 - KANO K., BEUTNER E.H., MILGROM F.
Humoral antibodies in sera of patients with bullous skin diseases.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. : 1968, 127, 355-359.
- 146 - KATS S.I., DAHL M.V., PENNEYS N., TRAPANI J., ROSENTINE
HLA antigens in pemphigus.
Arch. Derm. 1973, 108, 53-55.
- 147 - KATZ S.I., HALPRIN K.M., Inderbitzin T.M.
The use of human skin for the detection of antiepithelial auto-antibodies a diagnostic and pronostic test.
J. Invest. Derm : 1969, 53, 390-399.

- 148 - KEANE J.T., MALKINSON F.D., BRYANT J., LEVIN S.
Herpes virus hominis hepatitis and disseminated intravascular coagulation.
Occurrence in an adult with pemphigus vulgaris.
Arch. Int. Med. 1976, 136, 1312-1317.
- 149 - KELVEY E.M. Mc, HASEGAWA J.
Cyclophosphamide and pemphigus vulgaris.
Arch. Derm. 1971, 103, 198-200.
- 150 - KINT A., GEERTS M.L.
Pemphigus : an electronic microscopic study.
Arch. Bel. Derm. Syph., 1971, 27, 131-140.
- 151 - KNIGHT A.G., DELANEY T.J., BLACK M.M.
Eosinophilic spongirosis : a clinical, histological and immunofluorescent
correlation.
Brit. J. Derm. 1975, 93, II, 13.
- 152 - KNIGHT A.G., BLACK M.M., DELANEY J.T.
Eosinophilic spongirosis. A clinical histological and immunofluorescent
correlation.
Clin. Exp. Derm.: 1976, 1, 141-153.
- 153 - KOUGH E.H., BARNES W.T.
Thymoma associated with erythroid aplasia, bullous skin eruption and the
lupus erythematosus cell phenomenon.
Ann. Int. Med.: 1964, 61, 308-315.
- 154 - KRAIN L.S., LANDAU J.W., NEWCOMER V.D.
Cyclophosphamide in the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pem-
phigoid.
Arch. Derm.: 1972, 106, 657-661.
- 155 - KRAIN L.S., TERASAKI P.I., NEWCOMER V.D., MICKEY M.R.
Increased frequency of HLA₁₀ in pemphigus vulgaris.
Arch. Derm. 1973, 108, 803-805.

156 - KRAIN L.S.

The association of pemphigus with thymoma or malignancy : a critical review.
Brit. J. Derm. : 1974, 90, 397-405.

157 - KRAIN L.S.

Pemphigus : epidemiologic and survival characteristics of 59 patients ;
1955 - 1973.

Arch. Derm. 1974, 110, 862-865.

158 - KRAKOWSKI A., COVO J., ROZANSKI Z.

Pemphigus vulgaris.

Arch. Derm. 1969, 100, 117.

159 - KREYSEL H.W., MEMMESHEIMER A.R.

Is pemphigus an auto-immune disease ?

Brit. J. Derm. 1971, 85, 519-523.

160 - KROGH H.K.

Antibodies tostratum corneum in man.

Immunopathology of the skin 1973, Chap. 24, 402-414.

161 - KUDEJKO J., BUCZKOWSKA J., TRZEBUCHOWSK A.

Pemphigus erythematosus confined to the post-burn scar

Dermatologica 1973, 147, 174-178.

162 - LEVER W.F.

Pemphigus : a histopathologic study.

Arch. Derm. Syph., 1951, 64, 727-753.

163 - LEVER W.F.

Pemphigus and pemphigoïd.

Charles C Thomas, Publisher, Springfield, I_{II}, 1965.

164 - LEVER W.F., GOLDBERG H.S.

Treatment of pemphigus vulgaris with methotresxate.

Arch. Derm. 1969, 100, 70-78.

165 - LEVER W.F., HASHIMOTO K.

The etiology and treatment of pemphigus and pemphigoid.

J. Invest. Derm. 1969, 53, 373-389.

- 166 - LEVER W.F.
Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris.
Arch. Derm., 1972, 106, 491-497.
- 167 - LUBOWE I., MANDEL E.H., ZEILICOFF S.
Pemphigus in familial incidence: pemphigus erythematosus in a mother and pemphigus vegetans in a daughter.
Arch. Derm., 1966, 94, 371.
- 168 - LYNFIELD Y.L., PERSTSCHUK L.P., ZIMMERMAN A.Z.
Pemphigus erythematosus provoked by allergic contact dermatitis. Occurrence many years after thymoma removal.
Arch. Derm. 1973, 108, 690-693.
- 169 - MACKIE R.M., SAIKIA N.K., MORLEY W.N.
A case of pemphigus vulgaris with addisonian pernicious anaemia
Brit. J. Derm. 1973, 88, 139-141.
- 170 - MAIZE J.C., DOBSON R.L., PROVOST T.T.
Pemphigus and myasthenia gravis.
Arch. Derm. 1975, 111, 1334-1339.
- 171 - MARDSSEN R.A., RYAN T.J., VANHEGAN R.I., WALSHE M., HILL H., MOWAT A.G.
Pemphigus foliaceus induced by penicillamine.
Brit. Med. J. : 1976, 6049, 1423-1424.
- 172 - MENDES E., MARTINS DE CASTRO R.
Autoimmunitu in patients with pemphigus foliaceus.
Acta Allergol. 1976, 4, 275-282.
- 173 - MEUNIER F.
Le pemphigus à spongiose eosinophile.
Thèse Médecine Lyon 1975.
- 174 - MICHEL B., MILNER Y., DAVID K.
Preservation of tissue fixed immunoglobulins in skin biopsies of patients, lupus erythematosus and bullous diseases. Preliminary report.
J. Invest. Derm. : 1972, 59, 449-452.

- 175 - MICHEL B., KO C.S.
Effect of pemphigus or bullous pemphigoid sera and leukocytes on normal skin in organ culture. An in vitro model for the study of bullous diseases. J. Invest. Derm.: 1974, 62, 541-542.
- 176 - MICHEL B., KO C.S.
An organ culture model for the study of pemphigus acantholysis. Brit. J. Derm.: 1977, 96, 295.
- 177 - MIYAGAWA S., HOJO T., ISHII H., YOSHIOKA J., SAKAMOTO K.
Isolation and characterization of soluble epidermal antigens reactive with pemphigus antibodies. Acta Derm. Venerol., 1977, 57, 7 - 13.
- 178 - MOM A., CHOVELA A., CLERC N., GRINSPAN BOZZA
Pemfigo Argentina de 14 casos tratados con metotrexato. Revista Argentina de Derm. 1970, 54, 1, 10-11.
- 179 - MOULIN G., VALIGNAT P., BEYVIN A.J.
La spongiose éosinophile dans le pemphigus. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1973, 80, 464-467.
- 180 - MOUMNI C.
Contribution à l'étude des pemphigus. A propos de 114 cas. Thèse Médecine Rabat 1974.
- 181 - NAYSMITH A., HANCOCK A.
Hodgkin's disease and pemphigus. Brit. J. Derm., 1976, 94, 695-696.
- 182 - NELSON C.G., APISARNTHANARAX P., BEAN S.F. , MULLINS J.F.
Pemphigus vegetans of hallopeau : immunofluorescent studies. Arch. Derm. 1977, 113, 942-945.
- 183 - NEWCOMER M.D., LANDAU J.W.
Recent advances in the diagnosis and treatment of pemphigus. Calif. Med. : 1971, 114, 1-11.

- 184 - NOGUCHI S., NISHITANI H.
Immunologic studies of a case of myasthenia gravis associated with pemphigus vulgaris after thymectomy.
Neurology 1976, 26, 1075-1080.
- 185 - OLSON K., BIBERFELD G., FAGRAEUS A.
Blood group antibodies as source of error in the diagnosis of pemphigus by indirect immunofluorescence.
Acta Derm. Vener. 1972, 52, 389-392.
- 186 - ORENSTEIN J.M., CASTADOT M., WILENS S.L.
Fatal herpes hepatitis associated with pemphigus vulgaris and steroids in an adult.
Hum. Pathol. 1974, 5, 489-493.
- 187 - OSTEEN F.B., WHEELER C.E., BRIGGAMAN R.A., PURITZ E.M.
Pemphigus herpetiformis with eosinophilic spongiosis.
Arch. Derm. 1976, 112, 1148-1152.
- 188 - PARNETTO F., POPPER
Hetero, iso and autoimmune phenomena.
In Miescher..
Textbook of immunopathology 1969.
- 189 - PASRICHA J.S., MATHUR N.K., KANDHARI K.C.
Titers of passive cutaneous anaphylaxis antibody and clinical activity in pemphigus.
Arch. Derm. 1972, 106, 19-21.
- 190 - PASS F., JANIS R., MARCUS D.M.
Antigens of human wart tissue.
J. Invest. Derm. 1971, 56, 305-310.
- 191 - PEARSON R.W.
Response of human epidermis to graded thermal stress : a morphologic comparison of burns, cold induced blisters and pemphigus vulgaris.
Arch. Envir. Thealth 1965, 11, 498-507.

- 192 - PECK S.M., OSSERMAN K.E., WEINER L.B., LEFKOVITS A., OSSERMAN R.S.
Studies in bullous diseases : immunofluorescent serologic tests.
New Engl. J. Med.: 1968, 279, 951-958.
- 193 - PECK S.M., OSSERMAN K.E., SAMULES A.J., OSSERMAN R.S.
Studies in bullous diseases : further experience with the use of Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris.
Int. Arch. All. 1970, 39, 109.
- 194 - PECK S.M., OSSERMAN K.E., SAMUELS A.J., BERGER B.W., OSSERMAN R.S.
Studies in bullous diseases : treatment of pemphigus vulgaris with immunosuppressives and leucovin calcium
Arch. Derm. : 1971, 103, 141-147.
- 195 - PECK S.M., OSSERMAN K.E., RULE A.H.
Intercellular antibodies : presence in a trichophyton rubrum infection.
J. Invest. Derm. 1972, 58, 133-138.
- 196 - PENNEYS N.S., EAGLSTEIN W.H., INDGIN S.
Gold sodium thiomalate treatment of pemphigus.
Arch. Derm. 1973, 108, 56-60.
- 197 - PERROT H., THIVOLET J., HERMIER C.
Pemphigus à type de spongiose éosinophile associé à un cancer du poumon.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1974, 81, 103-106.
- 198 - PIAMPHONGSANT T.
Pemphigus controlled by dapsone.
Brit. J. Derm. 1976, 94, 681-686.
- 199 - PRIGENZI L.S., LESER P., BEUTNER E.H., BIER O.G.
Observations on the response of patients with BPF to treatment with azathioprine alone and in combination with corticosteroids.
Int. Arch. All. 1970, 39, 108.
- 200 - PUISSANT A., PRINGUET R., AITKEM G., LAURENT Ph., BARRADE A.
Etude clinique de 31 cas de pemphigus malins.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1968, 75, 385-389.

- 201 - PUISSANT A., CHERIF CHEIKH J.L.
Traitement du pemphigus par les immunosuppresseurs.
Rev. Med. 1970, 11, n° 28, 1621-1624.
- 202 - QUISMORIO F.P., BLAND S.L., FRIOU G.J.
Thermal burns : a model for study of auto-immunity in man.
Arthritis Reum. 1969, 12, 691-692.
- 203 - RAQUE C.J., STEIN K.M., SAMITZ M.H.
Pemphigus vulgaris involving the oesophagus.
Arch. Derm. 1970, 102, 371-373.
- 204 - REISS F., LEWIN M.
Successful skin grafting in pemphigus vulgaris.
Acta Derm Vener. 1970, 50, 77-79.
- 205 - ROCHA G.C.L., MIRANDA O., CIUFFO D., MENQUITA A.
Consideracoes sôbre alguns casos de penphigo.
O Hospital 1969, 76, 6, 2098-2106.
- 206 - ROENIGK H.H., DEODHAR S.
Pemphigus treatment with azathioprine : clinical and immunological correlation.
Arch. Derm. 1973, 107, 353-357.
- 207 - ROLLIER R., BOURRA A., WARCZEWSKI Z.J., DEVICO U., KHALIFA H.
Pemphigus seborrhéique : début histologique atypique ; intérêt de l'immunologie.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.: 1971, 78, 544-546.
- 208 - ROSENBERG F.R., SANDERS S., NELSON C.T.
Pemphigus : a 20 year review of 107 patients treated with corticosteroids.
Arch. Derm.: 1976, 112, 962-970.
- 209 - ROYER C.
Pemphigus. Possibilités thérapeutiques actuelles.
Thèse médecine. Angers 1970.

- 210 - RYAN J.G.
Pemphigus : a 20 year survey of experience with 70 cases.
Arch. Derm.: 1971, 104, 14-20.
- 211 - SAIKIA N.K.
Extraction of pemphigus antibodies from a lymphoide neoplasma and its possible relation ship to pemphigus vulgaris.
Brit. J. Derm.: 1972, 86, 411-414.
- 212 - SAIKIA N.K., MACCONNELL L.E.
Senear - Usher syndrome and internal malignancy.
Brit. J. Derm.: 1972, 87, 1-5.
- 213 - SAIKIA N.K.
Pemphigus and malignancy.
Brit. J. Derm. 1973, 88, 407.
- 214 - SAMS W.M., JORDON R.E.
Correlation of pemphigoid and pemphigus antibody titer with activity of disease.
Brit. J. Derm. 1971, 84, 7-13.
- 215 - SAMS W.M., JORDON R.E.
Pemphigus antibodies : their role in disease.
J. Invest. Derm.: 1971, 56, 474-479.
- 216 - SAMS W.M., SCHOR P.H.
Studies of the antibodies in pemphigoid and pemphigus.
J. Lab. Clin. Med.: 1973, 82, 249-254.
- 217 - SAMS W.M.
Pemphigus and pemphigoid dermatologic examples of type II immune reactivity.
Ann. All. 1976, 37, 255-263.
- 218 - SAVIN J.A.
International mortality from bollous diseases since 1950.
Brit. J. Derm. 1976, 94, 179-189.

- 219 - SBANO E., AUTERI A., FIMIANI M., VOLPI L.
Complement in pemphigus vulgaris and other bullous dermatose.
Arch. Derm. Res. 1975, 2, 143-148.
- 220 - SCHILTZ J.R., MICHEL B.
Effects of the pemphigus : autoantibody on human epidermal cells in organ or suspension culture.
J. Invest. Derm. 1976, 66, 279.
- 221 - SCHILTZ J.R., MICHEL B.
Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum.
J. Invest. Derm., 1976, 67, 254-260.
- 222 - SCHUPPLI R.
Zur frage der Abgrenzung des Lyell-syndroms.
Hautarzt 1967, 18, 518.
- 223 - SEAH P.P., FRY L., CAIRNS H.J., FEIWEL M.
Pemphigus controlled by sulphapyridine.
Brit. J. Derm. 1973, 89, 77-81.
- 224 - SEHGAL V.N.
Pemphigus : a reappraisal of clinical and histological features in Indian patients.
Dermatologica : 1969, 139, 381-389.
- 225 - SENEAR F.E., KINGERY L.B.
Pemphigus erythematosus.
Arch. Derm. Syph. 1949, 60, 238-252.
- 226 - SHELLEY W.B., SCHLAPPNER O.L., HEISS H.B.
Demonstration of intercellular immunofluorescence and epidermal hysteresis in bullous fixed drug eruption due to phenol-phtalein.
Brit. J. Derm. 1972, 86, 118-122.
- 227 - SHO S.Y., BEUTNER E.H.
Isolation and characterization of antigens reactive with pemphigus antibodies.
J. Invest. Derm. 1973, 61, 270-276.

- 228 - SINGH I., SHARMA N.N., SEATH N.N., GAIND M.L.
Corticosteroid sparing effect of beta adrenergic blocking agents in pemphigus vulgaris.
Dermatologica 1973, 146, 55-60.
- 229 - SKEETE M.V.H.
Evaluation of the usefulness of immunofluorescence on Tzanck smears in pemphigus as an aid to diagnosis.
Clin. Exp. Derm. 1977, 2, 57-63.
- 230 - SNEDDON I.B., CHURCH R.
Pemphigus foliaceus presenting as dermatitis herpetiformis
Acta Derm. Vener. 1967, 47, 440-446.
- 231 - SNEDDON I.B.
Bullous diseases.
Textbook of dermatology, Rook 1969, 2, 1161-1193.
- 232 - SOOD V.D., PASRICHA J.S.
Pemphigus and hodgkin's disease.
Brit. J. Derm.: 1974, 90, 575-578
- 233 - SOOD V.D., PASRICHA J.S., KANDHARI K.C.
Elimination of circulating antibodies. Attempts to eliminate antibodies circulating in rabbits using a fraction of normal human epidermis.
Dermatologica : 1975, 150, 86-91.
- 234 - STEIN K.M., SCHLAPPNER O.L., HEATON C.L., DECHERD J.W.
Demonstration of basal cell immunofluorescence in drug induced toxic epidermal necrolysis.
Brit. J. Derm. 1972, 86, 246-252.
- 235 - STERNLIEB I., SCHEINBERG I.H.
Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration
J.A.M.A. 1964, 189, 748-754.
- 236 - STILLMAN M.A., BAER R.L.
Pemphigus and thymoma.
Acta Derm Vener (Stock) 1972, 52, 393-397.

- 237 - STOUGHTON R.B., BAGATELL F.
The nature of cantharidin acantholysis.
J. Invest. Derm. 1959, 33, 287-292.
- 238 - STRINGA S.C., BIANCHI C., ANDRADA J.A., COMINI E.
The immunologic responses to A and B erythrocytic antigens in pemphigus and systemic lupus erythematosus. Arch. Derm. 1976, 112, 489-492.
- 239 - SZILAGYI I., DOBOZY A., CZAKO L.
Alternierende steroidbehandlung bei pemphigus und pemphigoid.
Z. Hautkrankh 1976, 51, 587-594.
- 240 - SZULMAN A.E.
The histological distribution of blood group substances A and B in man.
J. Exp. Med.: 1960, 111, 785-799.
- 241 - TAGAMI H., IMAMURA S., NOGUCHI S., NISHITANI H.
Coexistence of peculiar pemphigus, myasthenia gravis and malignant thymoma.
Dermatologica 1976, 152, 181-190.
- 242 - TAKIGAWA M., IMAMURA S.
Experimental production of rabbit antiguinea-pig epidermal cell sera.
Comparison to pemphigus antibodies.
J. Invest. Derm. 1977, 68, 259-264.
- 243 - TAN S.G., ROWELL N.R.
Pemphigus like syndrome induced by D-Penicillamine.
Brit. J. Derm. 1976-, 95, 99-100.
- 244 - TAUSSIG L.
The Senear-Usher syndrome, a variety of lupus erythematosus.
Arch. Derm. 1933, 27, 498.
- 245 - THIERS H., MOULIN G., FAYOLLE J., LAURENT J., BEYVIN A.J., BOUCHERON S.
Dermatose bulleuse avec spongiose éosinophile et anticorps de type pemphigus.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1970, 77, 256-258.

- 246 - THIVOLET J., BEYVIN A.J.
Anticorps antiépidermes dans les dermatoses bulleuses. Documents cliniques et expérimentaux.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1967, 74, 300-304.
- 247 - THIVOLET J., BEYVIN A.J.
Recherche par immunofluorescence d'autoanticorps sériques vis à vis des constituants de l'épiderme chez les brûlés.
Experientia 1968, 24, 945-946.
- 248 - THIVOLET J., ANDRE D., BEYVIN A.J.
Le diagnostic sérologique du pemphigus.
Arch. Belges Derm. Syph. 1970, 26, 487-499.
- 249 - THIVOLET J., BEYVIN A.J., ANDRE D.
Anticorps "pemphigus-like" et "pemphigoïd like".
Dermatologica 1970, 140, 310-317.
- 250 - THIVOLET J., LEUNG-TACK J., PAGE Y., SCHMITT D.
Utilisation d'anticorps marqués à la peroxydase pour la recherche et le diagnostic immunologiques.
Press. Med. 1971, 79, 2542-2544.
- 251 - THIVOLET J., BEYVIN A.J., LEMOT J.
Elution des anticorps fixés in vivo au niveau de la peau au cours du pemphigus, de la pemphigoïde bulleuse et du lupus érythémateux.
Lyon Med 1972, 227, 241-245.
- 252 - THIVOLET J. (traducteur). Etude coopérative.
Utilisation de l'immunofluorescence pour le diagnostic des maladies bulleuses, du lupus érythémateux et d'autres dermatoses.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 1975, 102, 363-384.
- 253 - TRIFTSHAUSER C., WYPYCH J.T., CLOUTIER L.C., BEUTNER E.H.
Fluorescent antibody studies of pemphigus-like antibodies in burn sera.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971, 177, 227.
- 254 - TROTTER
Indirect immunofluorescence testing in bullous diseases.
Brit. J. Derm. 1973, 89, 237-242.

- 255 - TZANCK A.
Le cyto-diagnostic immédiat en dermatologie.
Ann. Derm. Syph. 1948, 8, 205-218.
- 256 - USHER B., SENEAR F.E.
An unusual type of pemphigus, combining features of lupus erythematosus.
Arch. Derm. Syph. 1926, 13, 761.
- 257 - VETTERS J.M., SAIKIA N.K., WOOD J., SIMPSON J.A.
Pemphigus vulgaris and myasthenia gravis.
Brit. J. Derm. 1973, 88, 437-441.
- 258 - VOELTER W.W., NEWELL G.B., SCHWARTZ S.F, MULLINS J.F.
Familial occurrence of pemphigus foliaceus.
Arch. Derm. 1973, 108, 93-94.
- 259 - WALDORF D.S., SMITH C.W., STRAUSS A.J.L.
Immunofluorescent studies in pemphigus vulgaris.
Arch. Derm. 1966, 93, 28-33.
- 260 - WEBER G.
Cicatrices cheloïdiennes post bulleuses dans un cas de pemphigus vulgaire.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1974, 81, 270-271.
- 261 - WEIGHT E.T., EPPS R.L., NEWCOMER V.D.
Fluorescent antibody studies in pemphigus vulgaris.
Arch. Derm. ~~Clinic~~ 1966, 93, 562.
- 262 - WILGRAM G.M., CAUFIELD J.B., LEVER W.F.
An electron microscopic study of acantholysis in pemphigus vulgaris.
J. Invest. Derm. 1961, 36, 373-387.
- 263 - WINKELMANN R., ROTH M.L.
Dermatitis herpetiformis with acantholytits or pemphigus with response to sulfamides ?
Arch. Derm. 1960, 82, 385-390.

- 264 - WITTINGHAM S., MACKAY I.R.
The "pemphigus" antibody and immunopathies affecting the thymus.
Brit. J. Derm. 1971, 84, 1-8.
- 265 - WOLFF K., TAPPEINER J., SCHREINER E.
Akantholyse : der pathomechanismus der cantharidin "acantholyse" : eine
electronen mikroskopische studie.
Arch. Klin. Exp. Derm. 1968, 232, 325-344.
- 266 - WOLFF K., SCHREINER E.
Immunosuppressive therapie bei pemphigus vulgaris : vorläufige mit azathio-
prin.
Arch. Klin. Exp. Derm. 1969, 235, 63-77.
- 267 - WOLFF K., SCHREINER E.
Ultrastructural localization of pemphigus autoantibodies within the epider-
mis.
Nature: 1971, 229, 59-61.
- 268 - WOLFF K., FUKUYAMA K.
Peroxidase conjugates in immunopathologic studies of skin.
Immunopathology of the skin 1973, Chap. 16. p. 287-320.
- 269 - WOOD G.W., BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P.
Studies in immunodermatology : production of pemphigus-like lesions by
intradermal injection of monkeys with Brazililan pemphigus foliaceus orea.
Int. Arch. All. App. Imm. 1972, 42, 556-564.
- 270 - WOOD G.W., BEUTNER E.H.
Blocking immunofluorescence studies on the specificity of pemphigus auto-
antibodies.
Clin. Immunol. Immunopath. 1977, 7, 168-175.

LISTE DES OBSERVATIONS RECUEILLIES

Observa- tion n°	Nom - Prenom	Sexe	Service	N° de dossier
1	A. André	M	Pr. THIVOLET H. E. Herriot	n° 27
2	B. Henri	M	"	149
3	B. Joanny	M	"	177
4	B. Gabriel	M	"	4708
5	C. Renée	F.	"	2618
6	De R. Pierre	M	"	4483
7	E. Joanna	F	"	591
8	F. Françoise	F	"	4401
9	G. Robert	M	"	664
10	G.F. Eugénie	F	"	678
11	G. Jeanne	F	"	680
12	G. Lucien	M	"	2429
13	L. Jeanne	F	"	12363 (c)
14	M. Thérèse	F	"	1082
15	P. Pierre	M	"	2768
16	R. Yvonne	F	"	1465
17	B. Etienne	M	Pr. DUVERNE Saint- Etienne	13681
18	B. Sacha	M	"	12612
19	C. Stanislava	F	"	12044
20	C. Justine	F	"	12195
21	C. Marie-Antoinette	F	"	11177
22	M. Marie-Andrée	F	"	12069
23	C. Antoine	M	"	12122
24	D. Jeanne	F	"	12109

Observa- tion n°	Nom - Prénom	Sexe	Service	N° de dossier
25	D. Anna	F	Pr. DUVERNE Saint Etienne	11130
26	F. Rosalie	F	"	10447
27	H. Edmond	M	"	14163
28	M. Jean-Marie	M	"	11905
29	G. Jeanine	F	Pr. MOULIN H. Antiquaille	12214
30	B. Lucienne	F	"	19212
31	B. Louis	M	"	13131
32	C. Cécile	F	"	
33	E. François	M	"	14444
34	E. Walter	M	"	17588
35	F. Paul	M	"	17279
36	G. Madeleine	F	"	19503
37	G. Ginette	F	"	18616
38	L. Marie-Louise	F	"	
39	L. Colette	F	"	18426
40	L. Safer	M	"	17903
41	P. Michèle	F	"	19467
42	S.S. Yamina	F	"	15450
43	V. Suzanne	F.	"	13099
44	B. Jacqueline	F	Pr. COLOMB Hotel-Dieu	973
45	B. Eugenio	M	"	3619
46	C. Lucien	M	"	1221
47	J. Jean	M	"	(c)
48	T. Marie-Hélène	F	"	(c)
	(c) : consultant.			

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : RAPPEL	2
CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES	4
I - Matériel	4
II - Méthodes : Techniques biologiques.....	5
A - Immunofluorescence indirecte	5
B - Immunofluorescence directe.....	8
CHAPITRE III : SENSIBILITE DU SERODIAGNOSTIC	10
I - Données de la littérature	10
II - Résultats personnels	10
CHAPITRE IV : SPECIFICITE DU SERODIAGNOSTIC	13
I - Données de la littérature	13
A - Anticorps "pemphigus-like" au cours d'affections non évocatrices de pemphigus (Brûlure - Lyell - Myasthénie)	13
B - Anticorps au cours d'affections évocatrices évocatrices de pemphigus ayant un facteur déclenchant	14
C - Anticorps type pemphigus au cours de dermatoses bulleuses de diagnostic incertain	15
II - Résultats personnels	15
CHAPITRE V - SERODIAGNOSTIC ET FORMES CLINIQUES DU PEMPHIGUS	19
I - Données de la littérature	19
A - Sérodiagnostic et gravité	19
B - Sérodiagnostic et formes cliniques	19

II - Résultats personnels	19
<u>CHAPITRE VI</u> - PARALLELISME EVOLUTIF IMMUNO-CLINIQUE. VALEUR PRONOSTIC DU SERODIAGNOSTIC	24
I - Données de la littérature	24
A - Intérêt de la surveillance du titre ACICS	24
B - Arrêt de traitement et sérodiagnostic	24
C - Doses de traitement et sérodiagnostic	24
II - Résultats personnels	25
<u>CHAPITRE VII</u> - ANTICORPS ANTISUBSTANCE INTER-CELLULAIRE FIXES	29
I - Données de la littérature	29
A - Indication de leur recherche	29
B - Sensibilité de l'immunofluorescence directe	30
C - Spécificité	30
D - Devenir des anticorps fixés	30
II - Résultats personnels	31
<u>CHAPITRE VIII</u> - PEMPHIGUS ET AUTRES DESORDRES IMMUNOLOGIQUES	36
I - Données de la littérature	36
A - Pemphigus - Thymome - Myasthénie	36
B - Pemphigus - Lupus érythémateux	37
C - Pemphigus - Autres dermatoses bulleuses	37
II - Résultats personnels	37
CONCLUSIONS	39
BIBLIOGRAPHIE	41
LISTE DES OBSERVATIONS RECUEILLIES	72

